

Université de Paris

Faculté de Pharmacie

Année 1966

Série U - N°

THESE
présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(Mention Pharmacie)

par

M. KIANG TA-PING

Soutenue, le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE QUELQUES NOUVEAUX DERIVES DE L'AMINO-2 ET
DE LA DIAMINO-2,6 PYRIDINE SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UNE ACTIVITE
ANTITUBERCULEUSE

Jury : R.E. MOREAU

Président

P. REYNAUD

J. RENAULT

Examineurs

Université de Paris

Faculté de Pharmacie

Année 1966

Série U - N°

THESE
présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(Mention Pharmacie)

par

M. KIANG TA-PING

Soutenue, le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE QUELQUES NOUVEAUX DERIVES DE L'AMINO-2 ET
DE LA DIAMINO-2,6 PYRIDINE SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UNE ACTIVITE
ANTITUBERCULEUSE

Jury : R.E. MOREAU

Président

P. REYNAUD

J. RENAULT

Examineurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549020_0018

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS.

Administration

M.	G. VALETTE	Doyen
M.	MM. JANOT	Assesseur
M.	L. RODINEAU	Secrétaire Général
Mme	S. FERRARI	Attachée Principale
M.	L. JEANDEL	Attaché
Mme	M.L. ESPINASSE	Attachée
Mme	C. PEILLON	Attachée
M.	A. BRENN	Attaché
M.	A. JACOB	Attaché

Doyen Honoraire

M.	R. FABRE	Président de l'Académie de Médecine Membre de l'Institut
----	----------	---

Professeurs honoraires

M.	M. DELEPINE	Membre de l'Institut
M.	L. LAUNOY	
M.	P. FLEURY	
M.	M. PICON	
M.	R. FABRE	Président de l'Académie de Médecine Membre de l'Institut

Professeurs

M.	M.M. JANOT	Pharmacie galénique (T)
M.	G. VALETTE	Pharmacodynamie (T)
M.	R. PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T)
M.	M. GUILLOT	Physique (T)
M.	J.A. GAUTIER	Chimie organique (T)
Melle	S. LAMBIN	Microbiologie (T)
M.	Y. RAOUL	Physiologie (T)
M.	J. COURTOIS	Chimie biologique (T)
M.	L. DOMANGE	Chimie minérale (T)

M.		Botanique
M.	R. TRUHAUT	Toxicologie et Hygiène industrielle (T)
M.	A. MORETTE	Hydrologie (T)
M.	R. CAVIER	Parasitologie (T)
M.	A. QUEVAUVILLER	Hygiène et Education sanitaire (T)
M.	R. MOREAU	Pharmacie chimique (T)
M.	A. GERMAN	Virologie et Sérologie (T)
M.	M. PIETTE	Biologie sanguine (T)
M.	P. MALANGEAU	Chimie analytique (T)
M.	M. GIRARD	Biochimie Appliquée (T)
M.	G. DILLEMANN	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
M.	G. DEYSSON	Cytologie végétale (T)
M.	J. FLAHAUT	Minéralogie (T)
M.	J. RENAULT	Chimie organique (T)
M.	A. LEHIR	Pharmacie galénique
M.	C. BOUDENE	Toxicologie et Hygiène industrielle (T)
M.	P. LARUELLE	Physique
M.	P. ROSSIGNOL	Pharmacodynamie
M.	A. MANGEOT	Pharmacie galénique industrielle
M.	P. DELAVEAU	Matière médicale
M.	Y. COHEN	Sciences naturelles (pharmacodynamie)
M.	H. RENAULT	Physique
M.	R. BOURDON	Chimie analytique
M.	P. REYNAUD	Pharmacie chimique

Maîtres de conférences

M.	G. LE MOAN	Toxicologie
M.	C. PAOLETTI	Toxicologie
M.	J. POISSON	Pharmacie galénique
M.	A. DESVIGNES	Cryptogamie et technique bactériologique
M.	F. PERCHERON	Chimie biologique
M.	J. SAVEL	Biologie animale
M.	M. BORY	Microbiologie
M.	M. MIOCQUE	Chimie organique
M.	J.-L. GUIGNARD	Botanique générale
M.	J.-C. GOUNELLE	Physiologie
M.	P. BINET	Biologie animale
M.	C. COMBET-FARNOUX	Chimie organique
Mme	M. PLAT	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	E. DELACOURT	Pharmacie chimique
M.	C. ADOLPHE	Physique
M.	J. DIDRY (F.F.)	Mathématiques appliquées aux sciences expérimentales
M.	P. GUERNET	Chimie analytique
M.	P. KHODADAD	Chimie minérale
M.	G. LEDOUBLE	Chimie minérale

Chefs de travaux pratiques

M.	C. ASTIN (F.F.)	Physique
M.	P. AYMARD (F.F.)	C.E.S. Analyse appliquée au contrôle des médicaments, section Biologie.
Mme	J. BLANC	Chimie organique
M.	C. BONNET (F.F.)	Mathématiques
Melle	C. BOURNIQUE (F.F.)	Physiologie végétale
M.	A. CARLIER (F.F.)	C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle
Mme	J. CENAC	C.E.S. Parasitologie pharmaceutique et technique.
Mme	M. CHARPENTIER	Chimie préparation
M.	J. CHARLES (F.F.)	Mathématiques
Melle	M. CROIX	Pharmacie Galénique
M.	C. DAGRON	Chimie organique
M.	P. COMPAGNON (F.F.)	Chimie organique
Melle	M.T. DECAUDIN	Parasitologie
M.	C. DREUX	C.E.S. Electrochimie appliquée à l'analyse.
Melle	G. DUMANT (F.F.)	Chimie préparation
M.	J. ETIENNE (F.F.)	Physique
Melle	S. FLEURY	Chimie
M.	P. GESTEAU	C.E.S. de Biochimie
Melle	M.J. GOURSAT (F.F.)	Botanique
M.	H. GUERIN	Essais de drogues végétales
M.	M. HAMON	Chimie analytique
Mme	M. HARISPE	Chimie organique
M.	J. HARISPE	Chimie organique
M.	G. HAZEBROUCQ	Physique
M.	J. HENRY	Chimie
Mme	J. HUBERT	C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et technique.
Mme	M.J. HURON (F.F.)	Mathématiques
Melle	Y. JUND	C.E.S. Immunologie
M.	J. LAROCHE	Physique
Mme	N. LEGER (F.F.)	Zoologie
M.	R. LELUC	Microbiologie
M.	A. LEMONNIER	Chimie analytique
Melle	M. LONGEVIALLE	Botanique
Melle	S. LONGEVILLE	Chimie Analyses
M.	J. MANDEREAU (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie chimique et galénique.
M.	H. MARTIN-FRERE	Chimie organique
Melle	H. MORIN	C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques sur les médicaments.
M.	H. MOSKOWITZ	Chimie organique
Mme	M. NOTTEGHEM (F.F.)	Zoologie
M.	NGUYEN PHU LICH (F.F.)	C.E.S. Toxicologie et études sanitaires

IV

M.	R. PERLES	C.E.S. Biochimie
M.	J. PESTIS (F.F.)	Biologie animale
Melle	A. PINGUET (F.F.)	C.E.S. Analyse appliquée au contrôle des médicaments. Section Physico-Chimie.
M.	P. POUILLAIN	C.E.S. Hématologie.
M.	J.-L. POUSSET (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie chimique et galénique.
Mme	M.T. PRAT (F.F.)	Mathématiques
M.	G. RAYNAUD	Anatomie et histologie
M.	J. RIVET	Physique
Melle	A. ROLLEN	Botanique
Mme	M. ROBERT	C.E.S. Immunologie générale et appliquée
Mme	M. SEILLER (F.F.)	Pharmacie galénique industrielle
M.	THUONG CONG TRIEU	Chimie analytique
M.	J. YONGER	Chimie analytique

Bibliothèque

Melle	Y. RUYSEN	Conservateur, chargée de la Direction
Melle	S. LAVAUD	Conservateur
Mme	G. KREHMER	Conservateur
Mme	A. DESGRIPPES	Bibliothécaire

A MES PARENTS,
A MA FAMILLE,
A MES AMIS,

en témoignage de toute mon affection.

Ces recherches ont été effectuées au Laboratoire de Pharmacie Chimique de la Faculté de Pharmacie de Paris. Avant de commencer l'exposé de nos recherches, nous tenons à exprimer toute notre gratitude à Monsieur le Professeur R.C. MOREAU qui nous a accueilli dans son Laboratoire ; il n'a cessé de nous prodiguer ses conseils et de s'intéresser à nos travaux. Nous sommes très reconnaissants de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le Jury de cette thèse.

Nous exprimons nos sentiments de reconnaissance à M. le Professeur P. REYNAUD qui a bien voulu juger ce travail et nous lui adressons nos plus vifs remerciements pour la bienveillance constante qu'il nous a témoignée en toutes circonstances et pour les conseils éclairés qu'il nous a prodigués au cours de nos recherches.

Nous remercions vivement M. le Professeur J. RENAULT qui a bien voulu faire partie du Jury de cette thèse.

Nous devons une particulière reconnaissance à M. J. MANDEREAU, Chef de Travaux au C.E.S. de Pharmacotechnie qui nous a aidé et encouragé tout au long de notre travail. Qu'il soit assuré pour l'avenir de notre reconnaissance et de notre amitié.

Nous adressons nos remerciements aux collaboratrices du laboratoire de Microanalyse pour le soin avec lequel elles ont toujours effectué nos analyses et à Mme Françoise HOUELLE en ce qui concerne les spectres I.R.

Enfin, tous nos remerciements à nos camarades de laboratoire qui ont toujours su maintenir une ambiance amicale, favorable à ce travail.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE QUELQUES NOUVEAUX

DERIVES DE L'AMINO-2 ET DE LA DIAMINO-2,6 PYRIDINE

SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UNE ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE

I N T R O D U C T I O N

Au cours des vingt dernières années, la chimiothérapie a marqué des progrès décisifs qui ont révolutionné le pronostic et le traitement de la tuberculose sous toutes ses formes cliniques.

Le chemin parcouru par la phtisiothérapie depuis la découverte de la streptomycine en 1944 ne laisse pas, en effet, d'être impressionnant. En France, la mortalité par tuberculose pulmonaire a diminué des trois quarts pendant la seule décennie 1947/1956. Actuellement, dans tous les pays bénéficiant de la civilisation moderne, les tuberculeux nouvellement dépistés peuvent prétendre à une espérance de vie sensiblement égale à celle de l'ensemble de la population.

Certes, en 1940, rien ne laissait entrevoir une réussite aussi spectaculaire. Connu depuis près de soixante ans, le "bacille de Koch" avait résisté à toutes les armes de la pharmacopée, sans en éprouver grand dommage. Quatre obstacles majeurs semblaient défier les tentatives d'attaque chimiothérapique :

- la médiocre vulnérabilité des mycobactéries à la plupart des substances utilisées contre les germes pathogènes usuels.
- la difficulté de l'atteinte des bacilles barricadés dans des cavités calcifiées ou des débris tissulaires non irrigués par la circulation sanguine.
- la chronicité de l'infection tuberculeuse.
- le développement rapide de la résistance bacillaire aux agents chimiques.

Entre 1944 et 1957, dates respectives de l'introduction en thérapeutique de la streptomycine et de la kanamycine, la découverte des médicaments tuberculostatiques s'est accomplie à un rythme accéléré : acide p-amino-salicylique et thiosemicarbazones en 1946, pyrazinamide et surtout isoniazide en 1952, cyclosérine en 1955, éthionamide en 1956, pour ne citer que les principaux.

Au premier abord, la puissance de cet arsenal chimiothérapique ne parut guère connaître ni contre-partie, ni limites. Cependant, l'optimisme des premières découvertes se trouva bientôt tempéré par la fréquence et, quelquefois, la sévérité des incidents ou des accidents imputables à la médication antituberculeuse. Mais, c'est avant tout la hantise des échecs thérapeutiques, suscités par l'émergence de souches mycobactériennes complètement réfractaires à cette médication, qui conduisit les phthisiologues à juger insuffisantes les armes mises entre leurs mains.

Devant le nombre toujours croissant des malades ayant épuisé l'action des tuberculostatiques usuels, ou présentant d'emblée une résistance à cette action, force est de reconnaître aujourd'hui que, loin d'avoir trouvé une solution définitive, le problème se trouve désormais posé sous la forme d'une course de vitesse entre la sélection des souches bacillaires résistantes et la découverte des médicaments qui permettraient de réaliser l'éradication de la maladie.

Tout porte à croire que cet objectif final ne sera atteint qu'au prix d'un effort considérable : on estime encore à plus de 50 millions le nombre des tuberculeux dans le monde.

C'est dire l'importance que revêt la poursuite des recherches chimiothérapiques. C'est aussi en indiquer l'orientation, axée sur l'élaboration de substances nouvelles qui, assurant le relais de la médication anti-tuberculeuse classique, seraient susceptibles de présenter moins d'inconvénients et d'agir plus puissamment.

Notre travail s'insère dans le cadre de telles investigations. Il nous a paru bon, pour montrer le lien de nos recherches avec les travaux antérieurs, de faire le point des résultats déjà acquis, en procédant à un recensement critique des principaux agents tuberculostatiques connus jusqu'à présent.

Ces composés ne seront pas énumérés dans l'ordre chronologique de leur découverte mais classés, non sans quelque arbitraire, par "séries chimiques" d'après la nature des groupements que nous allons considérer comme supports de l'activité.

- = - = - = -

Chapitre I

CLASSIFICATION DES PRINCIPALES SUBSTANCES TUBERCULOSTATIQUES

Nous distinguerons trois groupes principaux de substances exerçant une action antibiotique, in vivo, sur le bacille tuberculeux :

- les composés soufrés ;
- les amides et hydrazides hétérocycliques ;
- les amines primaires ou secondaires des séries aromatique, aliphatique et alicyclique.

1° - Composés soufrés -

La présence de soufre dans la structure de molécules douées de propriétés antibactériennes ou antifongiques, telles les sulfamides, les sulfures ou les thiourées, amena divers chercheurs à penser que les dérivés organiques soufrés pourraient être utilisés dans le traitement des mycobactérioses. L'hypothèse se révéla des plus fécondes ; en quelques années, quatre importantes séries d'agents tuberculostatiques furent découvertes : sulfones, thiosemicarbazones, thiourées et thioamides. Nous pouvons leur adjoindre plusieurs nouveaux venus, parmi lesquels les dérivés de l'éthylmercaptan et quelques hétérocycles soufrés.

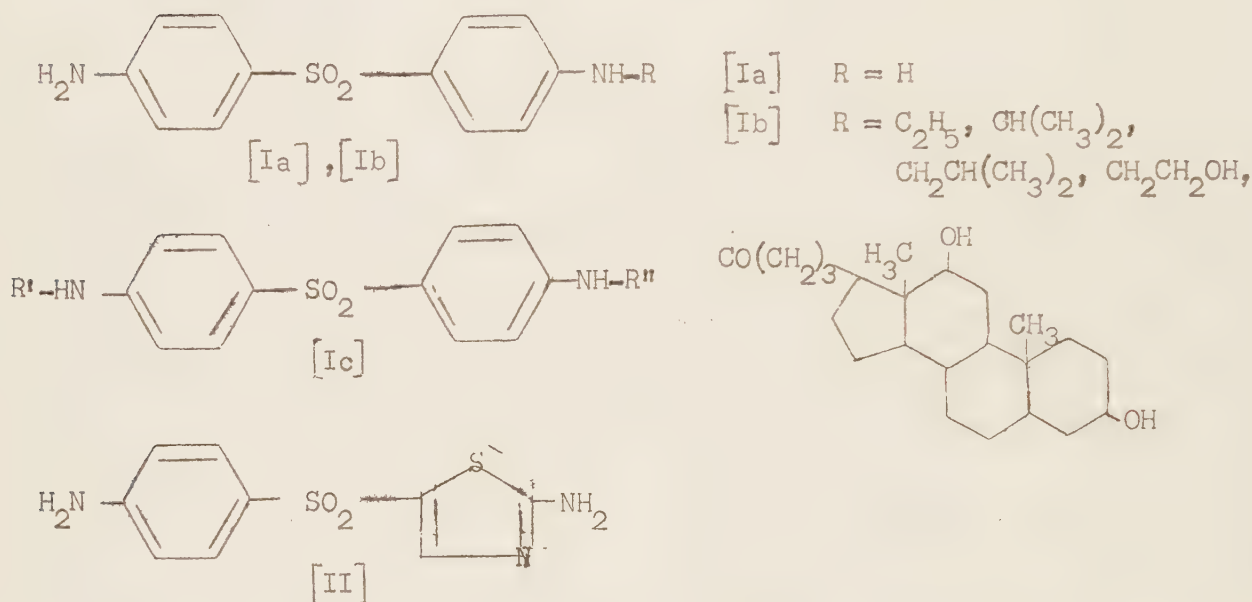
a) Sulfones - =====

C'est avec le prototype de cette série, la diphénylsulfone (D.C.)^{*}

* (D.C.) = dénomination commune.

(N.D.) = dénomination de fantaisie déposée.

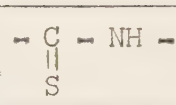
("sulfone-mère", DDS) [Ia] que RIST ouvrit, en 1939, "l'ère moderne" de la chimiothérapie antituberculeuse. La diaphénylsulfone exerce en effet, sur de nombreuses mycobactéries, une action antibiotique assez intense.



La "sulfone-mère" étant peu soluble et assez toxique, de multiples dérivés ont été préparés, en vue de pallier ces inconvénients. L'expérience semble montrer que les sulfones porteuses d'un groupe fonctionnel amine primaire, comme la thiazosulfone (D.C.) (Promizole N.D.) [II] ou les substances de formule générale [Ib], sont plus intéressantes que les dérivés N,N'-disubstitués : aldésulfone sodique (D.C.) (Diasone N.D.) [Ic, R' = R'' = -CH₂SO₂Na], phénylpyridiasulfone sodique (D.C.) (Cimédone N.D.) [II, R' = R'' = C₆H₅-CHSO₃Na-CHSO₃Na-], glucosulfone sodique (D.C.) (Promine N.D.) [Ic, R' = R'' = CH₂OH-(CHOH)₄-CHSO₃Na-] etc...

Dans l'ensemble, les sulfones restent néanmoins trop toxiques ou trop peu efficaces pour être utilisées de façon systématique dans le traitement de la tuberculose. Ce sont par contre des médicaments qui ont largement fait leurs preuves en chimiothérapie antilépreuse.

b) Composés ayant en commun l'enchaînement

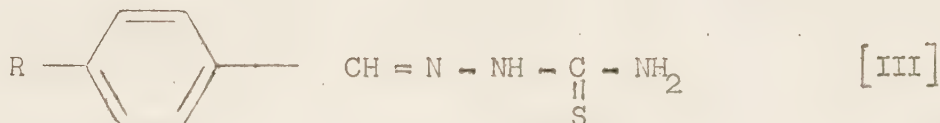


La résistance d'une souche bacillaire à une molécule comportant l'enchaînement CSNH s'étend en principe à l'ensemble des composés dans lesquels se retrouve ce même thème structural : thiosemicarbazones, thiocarbanilides et thioamides. La résistance croisée entre ces trois séries chimiques a sérieusement restreint l'éventail des dérivés utilisés en thérapeutique. Nous citerons ci-dessous les plus importants.

(1) Thiosemicarbazones.

Les principaux représentants du groupe dérivent :

- soit du benzaldéhyde : thioacétazone (D.C.) (Livazone N.D.) [III, R = $\text{CH}_3\text{CONH-}$], thioéthazone (D.C.) [III, R = $\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCONH-}$], subathizone (D.C.) [III, R = $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{-}$].
- soit d'aldéhydes pyridiniques, nicotinique (nicothiazone (D.C.)) et isonicotinique en particulier.

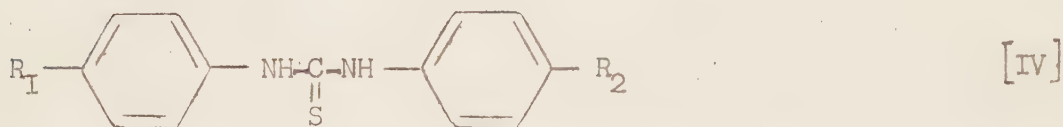


La fréquence des accidents d'intolérance, le caractère assez limité des indications (tuberculoses cutanée, muqueuse ou rénale) et surtout la résistance croisée avec l'éthionamide, dont l'activité est nettement supérieure, limitent l'emploi des thiosemicarbazones. Ces composés ne trouvent guère d'utilisation aujourd'hui qu'en usage local ou chez les malades intolérants à l'éthionamide. Leur intérêt réside surtout dans le traitement des maladies virales.

(2) Thiocarbanilides.

Diverses diphenylthiourées (thiocarbanilides), de formule générale

[IV] sont douées de propriétés tuberculostatiques remarquables, tant "in vitro" que dans les infections expérimentales de la souris ou du cobaye. Plusieurs sont utilisées en thérapeutique parmi lesquelles, le butoxy-4 diméthyl-1-amino-4' thiocarbanilide, la Thiocarbanidine (isobutoxy-4(α -pyridyl)-4'

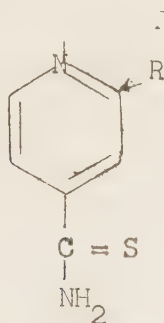


thiocarbanilide), le tiocarlide (D.C.)(Isoxyl N.D.) (bis-(isoamyloxy-4 phényl)-4,3 thiourée) et son analogue bis-éthoxylé, 1'Ethoxyde.

Toutefois l'utilisation clinique des thiocarbanilides s'est souvent révélée moins encourageante que ne laissaient espérer les résultats sur l'animal.

(3) Thioamides.

Après la mise en évidence des propriétés tuberculostatiques du thioisonicotinamide [V, R = H], RIST et coll., à l'Institut Pasteur de Paris, ont montré la nette supériorité que présentent, sur ce composé, les dérivés [V] portant un substituant R alcoylé.



[V]

L'éthionamide (D.C.)(Trécator N.D.) (éthyl-2 thioisonicotinamide [V, R = C₂H₅]) est aujourd'hui considéré comme un excellent médicament de relais, dans le traitement de "repêchage" des malades ayant épuisé l'action des tuberculostatiques majeurs. Le dérivé propylé (R = C₃H₇)(prothionamide (D.C.)) vient d'être mis sur le marché.

La valeur thérapeutique de l'éthionamide apparaît comparable, sinon supérieure, à celle du P.A.S. (voir p. 11). L'inconvénient principal réside

dans la mauvaise tolérance digestive du médicament ; les troubles d'ordre psychique et dermatologique sont plus rares, quoique non exceptionnels.

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche de thioamides plus actifs et mieux supportés que l'éthionamide. Il a été établi que si le groupe fonctionnel thioamide confère des propriétés tuberculostatiques indéniables à de nombreux composés, tant en séries benzénique qu'hétérocyclique, d'autres facteurs interviennent dans les relations structure-activité. Ainsi, la présence sur le noyau de substituants donneurs d'électrons, augmentant la polarité de la liaison $C = S$, semble améliorer l'activité antibactérienne (1).

c) Dérivés de l'éthylmercaptan.

Divers composés de formule générale $R-S-C_2H_5$ exercent une action antibiotique sur le bacille tuberculeux, lorsqu'ils sont administrés "per os" : dérivés de l'acide β -éthylmercaptopropionique, la S-éthyl L-cystéine et certains thioesters comme le Ditophal (dithioisophtalate diéthylique). Tous produisent dans l'organisme de l'éthylmercaptan qui a été considéré, ce qui est discuté, comme l'agent chimiothérapeutiquement actif. Leur valeur thérapeutique apparaît, dans l'ensemble, plutôt modeste.

d) Hétérocycles soufrés.

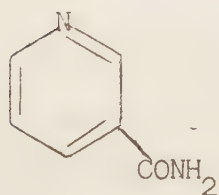
Certains dérivés de la thiazoline, de la thiazolidine et de la thio-2 hydantoïne (heptyl-5 thio-2 hydantoïne en particulier) influencent favorablement les infections expérimentales de la souris et du cobaye, mais, jusqu'à présent, les résultats cliniques sont restés peu probants.

2° - Amides et hydrazides hétérocycliques.

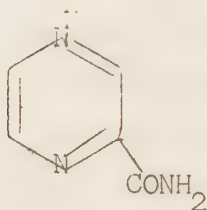
a) Amides.

Après la découverte des propriétés tuberculostatiques du nicotinamide [VI], divers amides hétérocycliques furent également trouvés actifs,

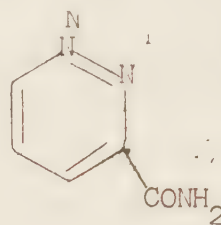
notamment en série diazinique : [VII], [VIII], [IX].



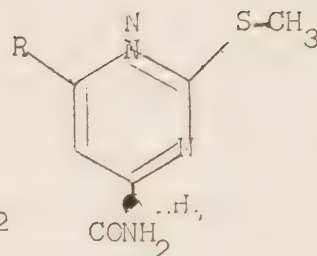
[VI]



[VII]



[VIII]



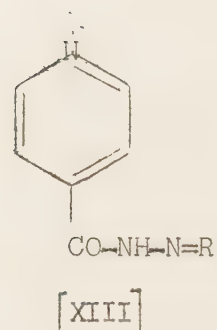
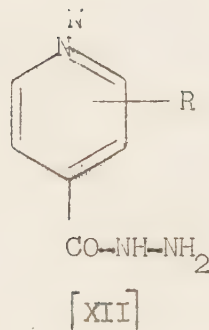
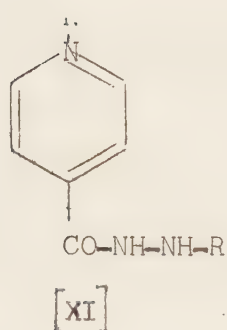
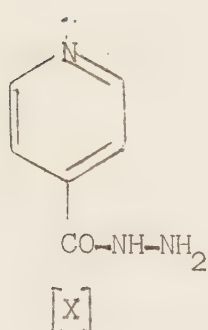
[IX]

Le Pyrazinamide [VII, R = H] constitue le représentant le plus intéressant de cette série. Son association avec l'isoniazide est très efficace et permet le traitement de certaines affections aiguës. Cependant, la carrière de ce médicament apparaît aujourd'hui gravement compromise par la fréquence et la sévérité des accidents hépatiques qui lui sont imputés.

b) Hydrazides et dérivés:

L'isoniazide (D.C) (hydrazide de l'acide isonicotinique, INH) [X] représente de loin l'arme majeure de la chimiothérapie antituberculeuse. C'est en effet le plus puissant de tous les tuberculostatiques connus jusqu'à présent et aussi l'un des mieux tolérés.

Malgré l'excellence de ses qualités, l'isoniazide peut cependant donner lieu à divers incidents thérapeutiques. Les plus courants sont d'ordre neuropsychique (polynévrites, troubles mentaux) ; l'administration simultanée de pyridoxine joue à cet égard un rôle de prévention certain. Il faut signaler que la fréquence et l'intensité des réactions d'intolérance ne dépendent pas de la seule posologie, mais, plutôt, de la sensibilité individuelle des malades qui peuvent être classés d'après leur métabolisme en "inactivateurs rapides" et "inactivateurs lents".



De très nombreux dérivés de l'isoniazide ont été synthétisés en vue de pallier ces inconvénients et d'accroître ou de prolonger l'activité antibiotique. Les recherches ont abouti à la préparation de quatre groupes principaux de composés :

- sels de l'isoniazide : méthanesulfonate (Néotizide N.D.), p-aminosalicylate (pasiniazide (D.C.), Paraniazide N.D.).
- dérivés acylés [XI, R = COCHCl₂, COCH₂NH₂, COCH $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ etc...] ou alcoylés (iproniazide (D.C.), Marsilid N.D.)
[XI, R = CH(CH₃)₂].
- dérivés substitués sur le noyau [XII, R = (NH₂)₃ ou (NH-C₄H₉)₂].
- hydrazones [XIII]. Celles-ci sont très nombreuses et proviennent de la condensation de l'isoniazide avec les composés carbonylés les plus divers : D-glycuronolactone-1,4 (glyconiazide (D.C.), Mycobactyl N.D.), aldéhydes crotonique (crotoniazide (D.C.), Isaniryl N.D.) salicylique (Salizid, Nupasal N.D.) vératrique (Vérazide N.D.) vanillique (Phtivazide N.D.), furyl-2 méthylcétone (Furilazone), sulfo-3 benzaldéhyde (sel de sodium : sulfoniazide (D.C.), Isorilone N.D.), streptomycine (streptoniazide (D.C.)), dérivés polyaldéhydiques de l'amidon oxydé (amyloniazide (D.C.), Isoniamyl N.D.) etc...

Tous ces composés ne présentent aucun avantage décisif sur l'isoniazide. Si leur toxicité est atténuée, leur activité l'est aussi, en général ; la résistance croisée avec l'isoniazide reste de règle. Ils ont du moins permis

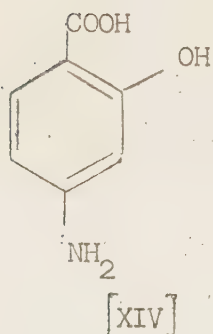
la découverte d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, les IMAO, dont l'iproniazide est le chef de file.

Divers hydrazides d'acides hétérocycliques (acide thénique-2), benzoïques (acide p-aminosalicylique) ou aliphatiques (acides cyanacétique, maléïque) sont également doués de propriétés tuberculostatiques. L'hydrazide de l'acide cyanacétique (Réazide N.D.) mérite une mention spéciale à cause de sa faible toxicité et de son activité sur certaines souches bacillaires isoniazidorésistantes.

3° - Les amines.

Des substances fort diverses, renfermant dans leur structure les groupes fonctionnels amine primaire ou secondaire, sont douées de propriétés tuberculostatiques. Celles-ci apparaissent induites par la fonction amine, puisque la suppression du groupe fonctionnel entraîne, en général, celle de l'activité antibactérienne.

La diaphénylsulfone (voir, p. 4), la β -naphtylamine, l'amino-4 biphényle, l'amino-5 butoxy-2 pyridine fournissent quelques exemples typiques de composés dont l'activité tuberculostatique paraît liée au groupe aminé. Nous nous limiterons ci-dessous au recensement de substances plus actives : acide p-aminosalicylique et aminophénazines en série aromatique, dérivés de l'éthylenediamine en série aliphatique et, enfin, les antibiotiques.



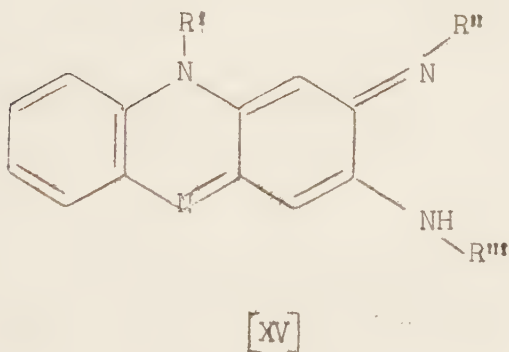
a) Amines aromatiques.

(1) P. A. S. [XIV]

Le P.A.S. (D.C.) (acide p-aminosalicylique) conserve une place importante dans le traitement d'attaque de la tuberculose, malgré le caractère assez modeste de son activité, lorsqu'il est administré seul.

En effet, par sa faible toxicité et par son action préventive vis-à-vis de l'apparition de la résistance bacillaire à l'isoniazide et à la streptomycine, le P.A.S. présente toutes les qualités d'un excellent tuberculostatique d'association. Un autre avantage réside dans la "synergie" observée entre le P.A.S. et l'isoniazide. Cette synergie a été attribuée à une élévation humorale du taux d'INH libre, le P.A.S. s'opposant *in vitro*, par un processus de compétition, à l'inactivation biologique de l'isoniazide sous forme de dérivé acétylé. Ce mécanisme est cependant contesté par certains travaux récents.

Le principal inconvénient du P.A.S. découle de la faible intensité de son action qui impose une posologie souvent mal tolérée par voie buccale.



(2) Aminophénazines.

Diverses aminophénazines, de formule générale [XV], exercent une action tuberculostatique chez la souris et le cobaye tuberculisés. Cette action peut présenter une intensité tout à fait remarquable. Ainsi le composé [XV, R' = R''' = p-chlorophényl, R'' = H] et son isomère [XV, R' = R'' = p-chlorophényl, R''' = H] seraient aussi efficaces que l'isoniazide. Le dérivé [XV, R' = R''' = p-chlorophényl, R'' = CH(CH₃)₂] serait plus puissant encore. Les composés [XV] ont tendance à s'accumuler dans les tissus de l'organisme, ce qui permet d'envisager des propriétés chimioprophylactiques. Aucune résistance croisée ne s'observe avec les autres agents tuberculostatiques.

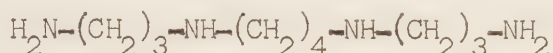
Le résultat des premiers essais cliniques est inattendu : les diamino-phénazines seraient dépourvues d'intérêt dans le traitement de la tuberculose humaine mais présenteraient une certaine activité antilépreuse.

b) Amines aliphatiques.

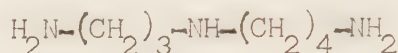
Les propriétés tuberculostatiques manifestées *in vitro* par diverses

polyamines aliphatiques, telles la spermine [XVI], la spermidine [XVII] et certains dérivés N,N'-disubstitués de polyméthylène- α,ω diamines [XVIII] poussèrent à l'étude des dérivés N,N'-disubstitués de l'éthylènediamine.

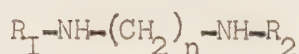
C'est ainsi que la N,N'-diisopropyléthylènediamine [XIX, R = R' = CH(CH₃)₂] ses analogues di-sec-butyl et di-t-butyl furent successivement reconnus actifs chez la souris tuberculisée.



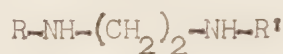
[XVI]



[XVII]



[XVIII]



[XIX]

(R₁ et R₂ = substituants alcoylés non ramifiés de 12 à 18 atomes de carbone.)

Le composé le plus prometteur de la série semble actuellement le dichlorhydrate de la N,N'-bis (hydroxy-I sec-butyl)-éthylènediamine [XIX, R = R' = CH $\begin{matrix} \nearrow \text{CH}_2\text{OH} \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$], dont l'isomère droit, environ deux cents fois plus actif que l'isomère gauche, a reçu le nom d'Ethambutol. Chez le singe, l'activité thérapeutique de cette substance se situe entre celles de l'isoniazide et de la streptomycine ; elle ne se heurte jusqu'ici à aucun phénomène de résistance croisée.

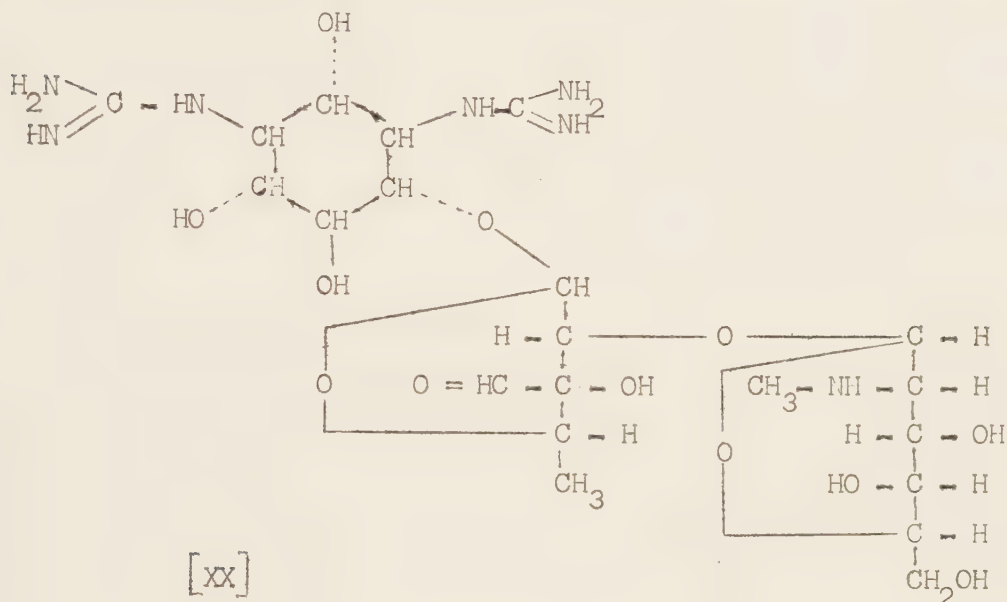
Bien que le rapport $\frac{\text{tolérance}}{\text{activité}}$ de l'Ethambutol soit très favorable, on peut observer, à la suite de cures prolongées ou à l'occasion d'un surdosage, certains troubles de la vision : diminution de l'acuité visuelle et même cécité temporaire. Un recul de quelques années paraît nécessaire pour apprécier équitablement la valeur thérapeutique de ce médicament.

c) Antibiotiques (amines alcoyliques ou aliphatiques, en général).

(1) Streptomycine.

La streptomycine [XX] est un hétéroside, dont le caractère basique

appartient à la fois à la fraction osidique (streptobiosamine) porteuse d'un groupement amine secondaire, et à l'aglycone (streptidine) qui renferme deux groupements guanidine.



Les propriétés tuberculostatiques bien connues de cet antibiotique ne se trouvent guère surclassées que par l'isoniazide et peut-être l'Ethambutol.

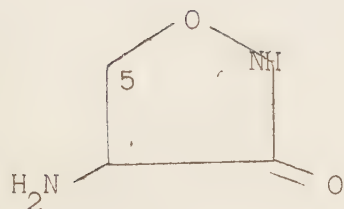
On sait que les effets neurotoxiques exercés par la streptomycine sur la 8ème paire de nerfs crâniens imposent une grande prudence lors de son administration et, en particulier, une surveillance audiométrique régulière des malades pendant toute la durée du traitement.

La dihydrostreptomycine, introduite en thérapeutique dans l'espoir d'obtenir un dérivé moins agressif pour le nerf auditif, s'est montrée plus dangereuse pour l'oreille interne que la streptomycine elle-même.

(2) Cyclosérine.

La cyclosérine (D.C.) [XXI] est une isoxazolidone porteuse d'un groupe fonctionnel amine primaire.

Ce composé présente une certaine activité sur les souches de bacilles tuberculeux devenues résistantes aux autres agents chimiothérapiques.

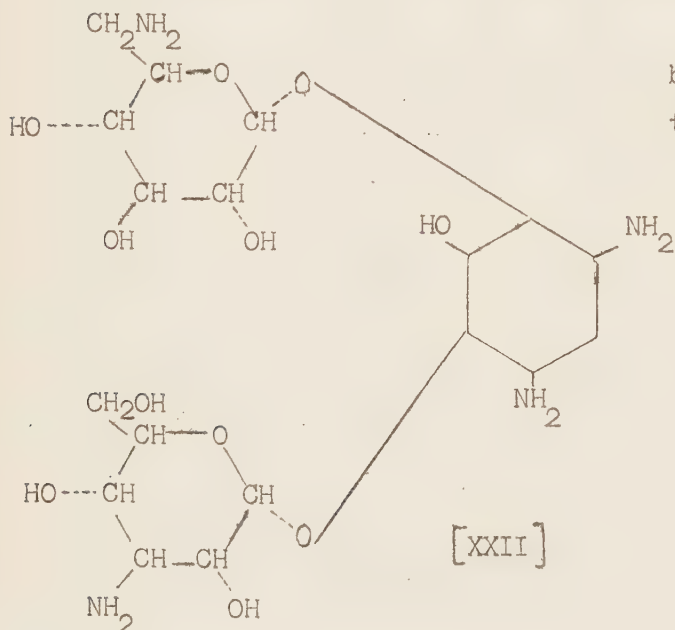


[XXI]

Aussi est-il utilisé en cas d'échec de la médication classique, malgré l'irrégularité de son action et divers effets toxiques sur le système nerveux central.

(3) Kanamycine.

La kanamycine D.C. [XXII] est un hétéroside renfermant dans sa structure quatre groupes fonctionnels amine primaire.

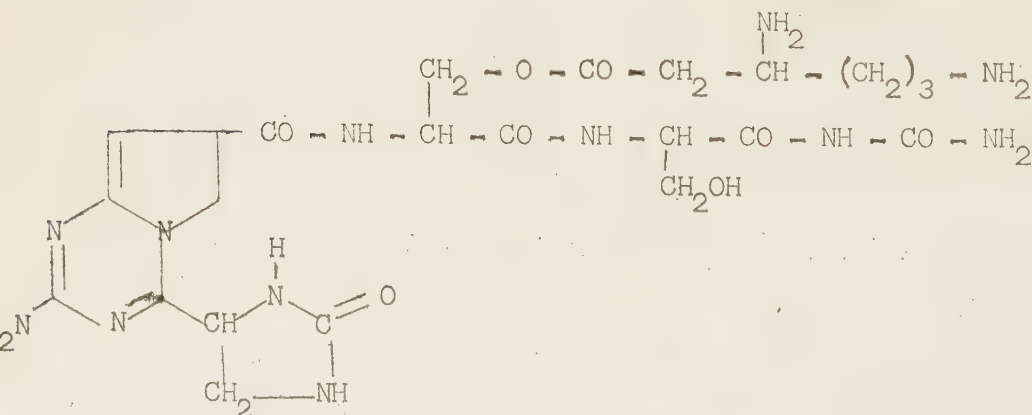


[XXII]

Cet antibiotique exerce un effet tuberculostatique comparable à celui de la streptomycine, quoique légèrement moins puissant.

Il est préconisé dans le traitement des infections dues aux souches bacillaires résistantes à la médication antituberculeuse majeure, mais les risques sérieux que cet emploi fait courir à l'oreille interne nécessitent une vigilance plus attentive encore que celle qui est de règle au cours de la streptomycinothérapie.

(4) Viomycine



[XXIII]

La viomycine (D.C.) [XXIII] est un polypeptide qui doit son caractère fortement basique à trois groupes fonctionnels amine primaire ainsi qu'à un noyau hétérocyclique azoté.

Malgré son activité réduite et sa toxicité assez élevée, ce composé peut, en association avec un ou deux autres tuberculostatiques, rendre quelques services dans le traitement ^{de} tuberculoses résistantes à la chimiothérapie habituelle.

(5) Divers.

Quelques autres antibiotiques, tels que la néomycine (D.C.), la Streptovaricine, la rifamycine (D.C.), la novobiocine (D.C.), sont doués de propriétés tuberculostatiques, mais, en général, leur intérêt se trouve réduit par leur toxicité. Il en va de même pour l'oxytétracycline (D.C.) et la tétracycline (D.C.) qui sont mal tolérées aux doses nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique. Mention spéciale doit être faite de la Capréomycine dont l'activité serait comparable à celle de la streptomycine, avec une tolérance meilleure.

- - - - -

Chapitre II

OBJET DU PRESENT TRAVAIL

Au terme de notre revue des agents tuberculostatiques nous sommes conduit à présenter, quant à leur valeur thérapeutique les conclusions suivantes :

- 1°) Trois composés seulement méritent d'être considérés comme médicaments "majeurs". Ce sont, par ordre d'activité décroissante : l'isoniazide, la streptomycine et le P.A.S. Le meilleur des trois, l'isoniazide, apparaît lui-même loin de répondre aux critères exigibles de l'antibiotique "idéal".
- 2°) En cas d'échec de la précédente médication, le traitement repose sur l'emploi de substances "mineures" dont le chef de file est l'éthionamide. Malgré leur diversité, ces tuberculostatiques "de relais" se sont presque toujours révélés très inférieurs aux tuberculostatiques "majeurs", tant sur le plan de la tolérance que sur celui de l'activité antibiotique.
- 3°) Deux faits témoignent de l'insuffisance des précédents médicaments, majeurs ou mineurs :
 - la nécessité de les employer sans interruption dans un traitement prolongé, un an au moins.
 - l'obligation de les utiliser en association pour atteindre la bactérie en des points différents de son métabolisme et, par là, empêcher ou, tout au moins, retarder l'apparition de la résistance.

Le problème posé est double :

- améliorer l'arsenal chimiothérapeutique actuel.
- lutter contre les souches mycobactériennes devenues réfractaires au traitement classique, ou primitivement peu sensibles à ce traitement (mycobactéries "atypiques").

- - - - -

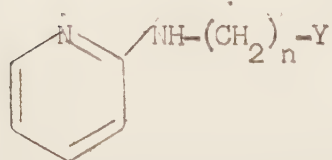
Ces exigences justifient les efforts effectués par les chimistes en vue de renouveler les possibilités de l'attaque chimiothérapeutique de la tuberculose.

Dans cette recherche, à laquelle il nous a été proposé d'apporter une modeste contribution, l'exploitation des relations structure-activité, pour délicate qu'elle soit, peut fournir une aide précieuse.

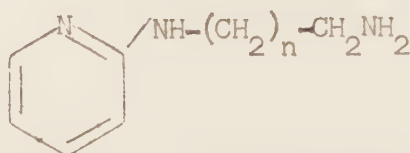
La seule possibilité d'une classification, même approximative, des agents tuberculostatiques en "séries chimiques" laisse entrevoir que les propriétés antibiotiques peuvent être induites par certains éléments structuraux simples. Parmi ceux-ci, nous avons retenu dans notre travail :

- le noyau pyridinique, qui s'est révélé susceptible de mettre en valeur les groupes fonctionnels les plus divers : thiosemicarbazone (p.6), thioamide (p.7), amide (p.8), hydrazide et hydrazone (p.9), éther-oxyde (dérivés de la butoxy-2 amino-5 pyridine (p.11)), halogène (acide iodo-5 nicotique), etc...
- l'enchaînement éthylènediamine N,N'-disubstituée, caractéristique de l'Ethambutol et des composés apparentés (p.13).
- les groupes amine primaire et thioamide, dont l'importance a précédemment été soulignée (pp. 11 et 7).

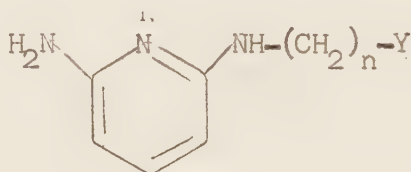
La série chimique qui constitue l'objet de cette thèse résulte de l'association des précédents éléments. Elle est représentée par la formule générale [XXIV], dans laquelle une chaîne dérivant de l'éthyl- ou de la propylamine, est fixée, par son atome d'azote, à la position α d'un noyau pyridinique et porte à son autre extrémité un groupe fonctionnel "Y" (amine, thioamide).



[XXIV, n = 1 et 2]



[XXV]



[XXVI]

Le thème structural [XXIV], étudié au Laboratoire de Pharmacie Chimique sous la direction de MM. les Professeurs R.C. MOREAU et P. REYNAUD, a déjà conduit à la synthèse de dérivés doués d'activité tuberculostatique. L'un des plus intéressants, la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [XXV, n=2], inhibe in vitro la croissance du bacille tuberculeux à la concentration de 30 $\mu\text{g/ml}$ et présente l'avantage d'être cinq à sept fois plus actif sur les souches isoniazido-résistantes (2).

Poursuivant cette étude, et encouragé par les propriétés antituberculeuses qui s'attachent aux dérivés N,N'-disubstitués de l'éthylènediamine, nous avons recherché l'influence, sur l'activité antibiotique, de la substitution du groupe fonctionnel amine primaire dans les diamines [XXV, n = 1 et 2]. La première partie de notre travail est consacrée à la synthèse des diamines bissecondaires dérivées de la N-(pyridyl-2) éthylènediamine et de la N-(pyridyl-2)

propylènediamine-1,3 [XXIV, $n = 1$ et 2, $Y = CH_2NH-R$], dans lesquelles "R" est un substituant alcoylé (C_1 à C_{10}) aralcoylé ou arylé.

Les propriétés tuberculostatiques du groupe fonctionnel thioamide nous ont incité à compléter la précédente étude par l'examen comparatif du (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide et des thioamides N-substitués correspondants [XXIV, $n=2$, $Y = CSNH_2$ et $CSNHR$]. La préparation de ces dérivés soufrés constitue l'objet de la seconde partie de notre thèse.

Dans une troisième partie, nous avons abordé l'étude de composés [XXIV] substitués en position 6 du noyau pyridinique par un groupe fonctionnel amine primaire. Les propriétés bactéricides de la phénazopyridine (D.C.) (Pyridium N.D.) (diamino-2,6 phénylazo-3 pyridine) et, surtout, la mise en évidence récente, en ce Laboratoire, des propriétés tuberculostatiques de l'[(amino-6 pyridyl)-2 amino]-2 acétaldoxime [XXVI, $n=1$, $Y = CH=N-OH$] nous ont orienté vers la préparation de la N-(amino-6 pyridyl)-2 β -alanine [XXVI, $n=2$, $Y = COOH$] et de quelques dérivés satellites.

Nous terminerons par un bref résumé des résultats d'essais bactériologiques.

- - - - -

PREMIERE PARTIE

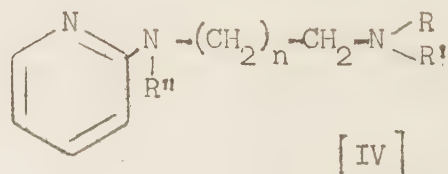
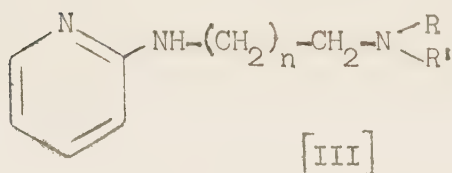
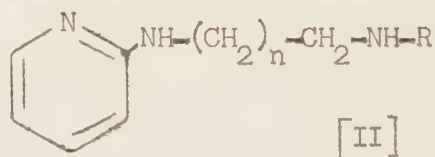
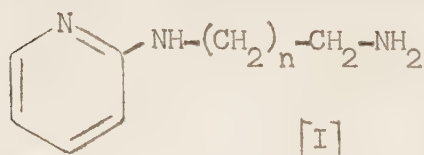
DIAMINES BISECONDAIRES DERIVEES DE LA N-(PYRIDYL-2) ETHYLENEDIAMINE

ET DE LA N-(PYRIDYL-2) PROPYLENEDIAMINE-1,3

Chapitre I

RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS ET CHOIX D'UNE METHODE DE SYNTHESE

La substitution progressive des groupes amine primaire et secondaire de la N-(pyridyl-2) éthylènediamine [I, n=1] ou de la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [I, n=2] fournit trois séries de dérivés : diamines bisecondaires [II], secondaires-tertiaires [III] et bitertiaires [IV].



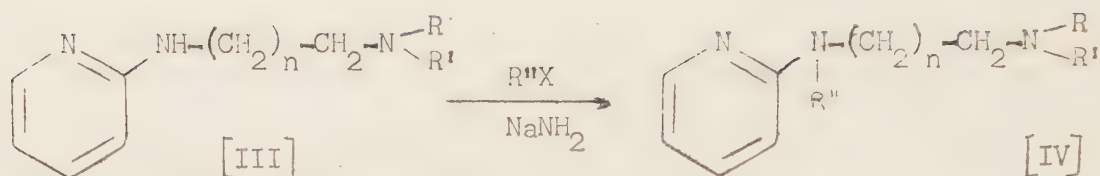
La littérature chimique offre un choix assez étendu de réactions conduisant aux diamines secondaires-tertiaires [III] et bitertiaires [IV], mais ne mentionne, à notre connaissance, aucune voie d'accès aux diamines bi-secondaires [II]. Il nous a été proposé de préparer quelques représentants de cette dernière série d'amines ; tel est l'objet de la présente partie de notre thèse.

Dans ce premier chapitre, nous rappellerons brièvement les principales méthodes d'obtention des diamines bitertiaires [IV] et secondaires-tertiaires [III], pour examiner leur éventuelle incidence sur la préparation des diamines bisecondaires [II]. Nous procéderons ensuite à un recensement des matières premières pouvant donner accès aux deux groupes des diamines [II] ($n=1$) et ($n=2$) auxquels nous nous sommes limités. Sur la base des données ainsi recueillies, nous préciserons enfin les lignes générales des synthèses qui seront retenues au cours de ce travail.

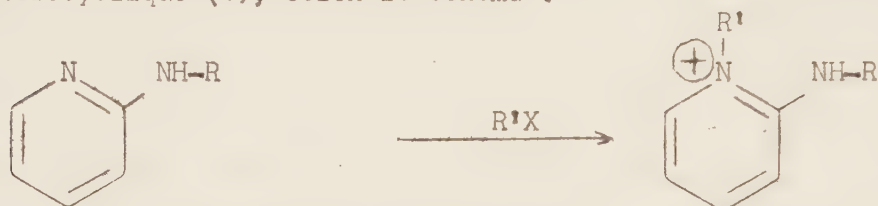
I Rappels sur la préparation des dérivés N-alcoylés des amines de formule générale [I].

On sait que l'industrie pharmaceutique s'est largement intéressée aux dérivés bitertiaires du type [IV, $n=1$], en raison de leurs propriétés antihistaminiques, aujourd'hui consacrées par l'usage de médicaments tels que la mépyramine (D.C.), la tripélénamine (D.C.), la chloropyramine (D.C.), le méthapyrilène (D.C.). Aussi, la famille des composés [IV] a-t-elle connu un développement considérable durant ces quinze dernières années et les recherches se multiplient-elles toujours en ce domaine, tant au laboratoire que dans l'industrie.

L'une des réactions le plus communément préconisée pour parvenir aux diamines bitertiaires [IV] consiste à alcoyler les amines secondaires-tertiaires [III] correspondantes par un halogénure approprié, en présence d'amidure de sodium (3) :

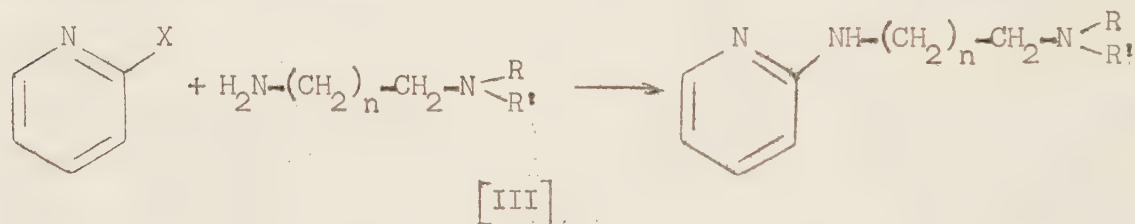


L'emploi de l'amidure alcalin s'est avéré indispensable pour éviter la facile quaternarisation du dérivé pyridinique au niveau de son atome d'azote hétérocyclique (4), selon le schéma :



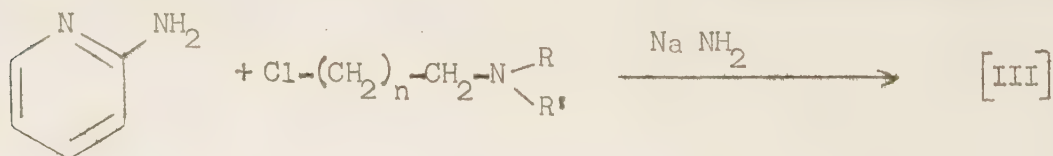
Les diamines secondaires-tertiaires [III] impliquées dans la réaction précédente peuvent, elles-mêmes, être obtenues par trois voies différentes :

- l'une de ces voies (5) fait intervenir la condensation d'une halo-2 pyridine avec un dérivé N-dialcoylé de l'éthylènediamine ou de la propylènediamine-1,3 :

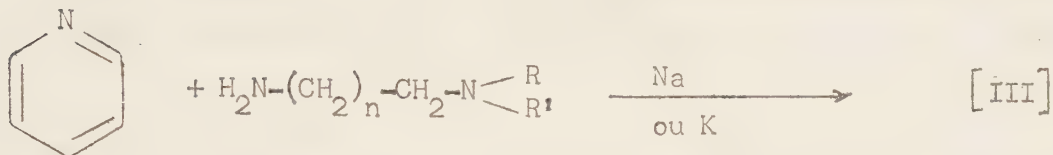


- une seconde voie, moins onéreuse et généralement préférée, consiste à faire réagir l'2-amino pyridine avec un dialcoylaminochloréthane ou un dialcoylaminochloro-3 propane (3, 5).

La condensation s'effectue en présence d'amidure de sodium ou de lithium, pour la raison précédemment invoquée à propos de la préparation des dérivés [IV]:



- Le troisième procédé part directement de la pyridine (6) :



Cette réaction est à rapprocher de la classique amination de la pyridine par les amidures alcalins, découverte par TCHITCHIBABIN dès 1914 (7).

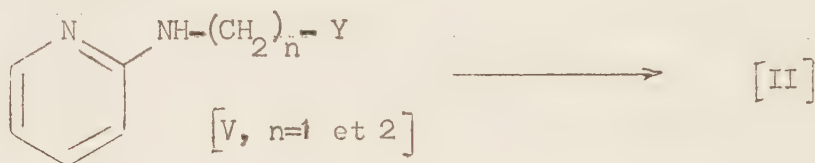
Devant la multitude des diamines secondaires-tertiaires [III] et bitertiaires [IV] décrites au cours des quinze dernières années, il est paradoxal de constater, comme nous l'avons fait p. 22, l'inexistence de toute donnée bibliographique ayant trait aux diamines bisecondaires [II].

Cette lacune nous paraît liée, dans une certaine mesure, à l'absence de procédés de synthèse satisfaisants.

Nous ne prétendons aucunement exclure, a priori, toute possibilité de préparation des dérivés bisecondaires [II] selon les méthodes usuelles d'accès aux dérivés secondaires-tertiaires [III]. Il semble pourtant légitime de craindre que l'extension de la synthèse des composés [III] à celle des composés [II] ne rencontre quelque obstacle. D'une part, les condensations d'une diamine aliphatique N-monoalcoylée avec une halo-2 pyridine, ou avec la pyridine en présence de sodium, risquent de produire un mélange d'isomères, pour peu que la diamine entre en réaction avec son groupe amine secondaire. D'autre part, l'alcoylation de l'amino-2 pyridine par les amines secondaires β -halogénées se heurte à la difficulté de l'obtention de ces dernières, décrites jusqu'ici en nombre restreint, ainsi qu'aux rendements assez modestes de leur aminolyse, étudiée récemment en série aliphatique (8).

2 Données bibliographiques sur quelques dérivés de l' amino-2 pyridine pouvant être utilisés dans la synthèse des diamines bisecondaires [II, n=1 et 2].

La synthèse "directe" des composés [II, n=1 et 2] pouvant s'avérer délicate pour les raisons ci-dessus indiquées, nous avons préféré nous orienter vers des méthodes susceptibles de réaliser l'alcoylaminoalcoylation de l' amino-2 pyridine en plusieurs étapes. Aussi avons-nous étudié les possibilités d'obtention des diamines bisecondaires [II] à partir d'alcoylamino-2 pyridines [V] portant, à l'extrémité de la chaîne alcoylée, un substituant fonctionnel "Y" approprié :

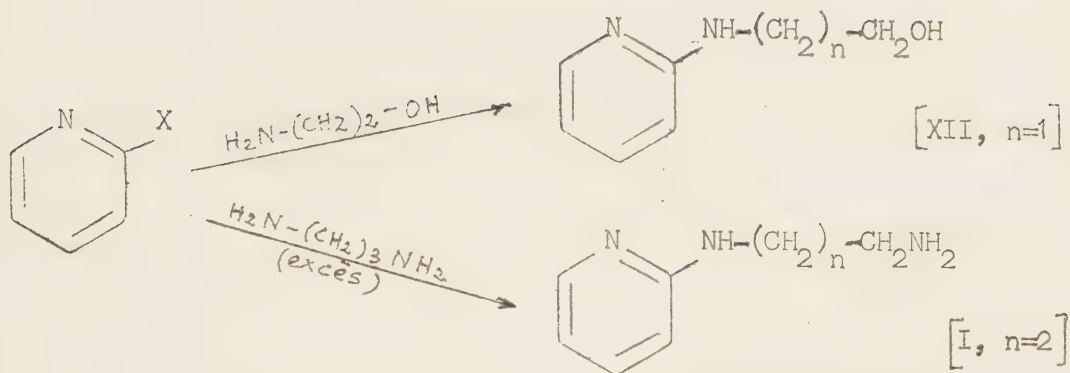


Avant d'examiner les modalités de la transformation [V] → [II], il convient de présenter l'état actuel des travaux relatifs à la préparation des composés [V]. Au cours de cette mise au point - limitée aux dérivés [V] dont le groupement "Y" est jugé apte à fournir un substituant alcoylaminé - nous envisagerons successivement quatre séries de condensations.

a) Condensations d'une halo-2 pyridine avec un aminoalcool ou une diamine biprimaire.

Deux synthèses peuvent être classées sous la présente rubrique : celle du (pyridyl-2 amino)-2 éthanol [XII, n=1] selon BREMER (9) et celle de la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [I, n=2] selon WHITMORE (5). Elles sont calquées sur les classiques réactions d'aminolyse des halo-2 pyridines conduisant aux diamines secondaires-tertiaires [III] (p. 23).

Mentionnons que, sous l'influence du chlorure de thionyle, le chlorhydrate du (pyridyl-2 amino)-2 éthanol fournit sans difficulté le chlorhydrate du dérivé chloré correspondant [V, HCl ; n=1 ; Y = CH₂Cl] (9).



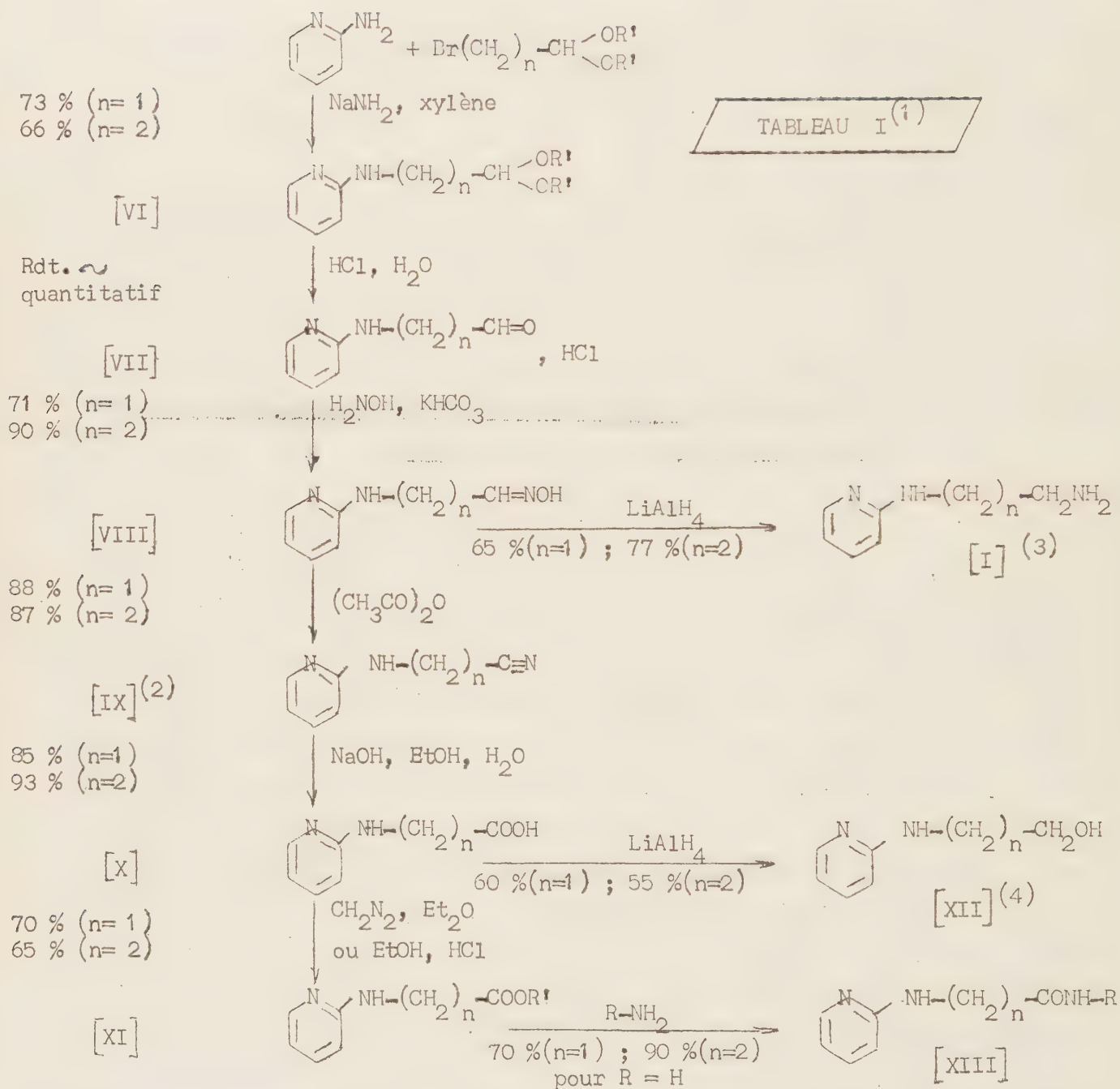
b) Condensations de l'amino-2 pyridine avec un acétal α - ou β -bromé, en présence d'amidure de sodium.

C'est à une équipe du Laboratoire de Pharmacie Chimique (10, 11) (P. REYNAUD, T. TUPIN et R. DELABY) qu'est due cette réaction, qui demeure aujourd'hui encore l'une des méthodes les plus générales d'accès aux dérivés de formule [V].

Nous en rappellerons brièvement les grandes lignes.

Les condensations du bromacétal diéthylique ou de l'acétal diméthylique du β -bromopropanal avec l'amino-2 pyridine en présence d'amidure de sodium, suivies d'une hydrolyse acide du groupement acétal, livrent deux aminoaldéhydes pyridiniques, respectivement le (pyridyl-2 amino)acétaldéhyde [VII, n=1] et le (pyridyl-2 amino)-3 propionaldéhyde [VII, n=2]. Par une suite de réactions simples, ces aldéhydes engendrent une série d'alcorylamino-2 pyridines [V] porteuses, en bout de chaîne, de substituants fonctionnels "Y" variés. Leur filiation est résumée dans le tableau I, p. 27.

Les transformations schématisées dans ce tableau s'effectuent avec des rendements satisfaisants, s'échelonnant entre 60 et 95 %. Elles peuvent, sans difficultés particulières, être appliquées à des quantités très supérieures à une mole de produit, ce qui, du point de vue préparatif, représente un avantage indéniable.



1. n = 1 ou 2 ; R' = CH₃ ou C₂H₅ ; R = H ou -CH₂C₆H₅

2. dérivé acétylé pour n = 1.

3. voir également p. 26, pour n = 2.

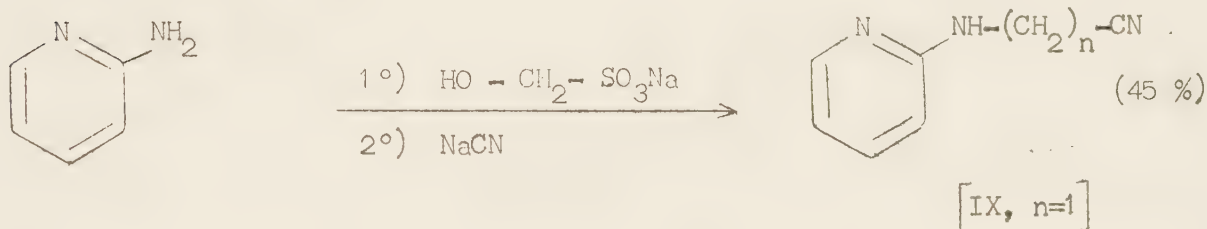
4. voir également p. 26, pour n = 1.

Notons, cependant, que l'instabilité de l'acétal du β -bromopropanal et, surtout, le caractère laborieux de son obtention, constituent un écueil assez sévère, situé dès le début de la préparation des composés appartenant à la série ($n=2$). Mais l'inconvénient majeur, commun aux deux séries ($n=1$) et ($n=2$), réside dans la longueur de la synthèse, assez décourageante lorsque le cheminement doit être poursuivi jusqu'aux termes finaux de la séquence : acide, ester ou amide.

c) Condensation de l'2-amino-pyridine avec la combinaison bisulfite du formaldéhyde et un cyanure alcalin.

Peu de temps avant la publication du précédent travail, BRISTOW et collaborateurs (12) décrivaient la préparation du (pyridyl-2 amino) acétonitrile [IX, $n=1$] à partir de l'2-amino-pyridine selon la méthode de KNOEVENAGEL. On sait que ce procédé classique d'obtention des α -aminonitriles consiste à traiter une amine primaire ou secondaire par la combinaison bisulfite du formaldéhyde, puis à chauffer le produit obtenu avec un cyanure alcalin.

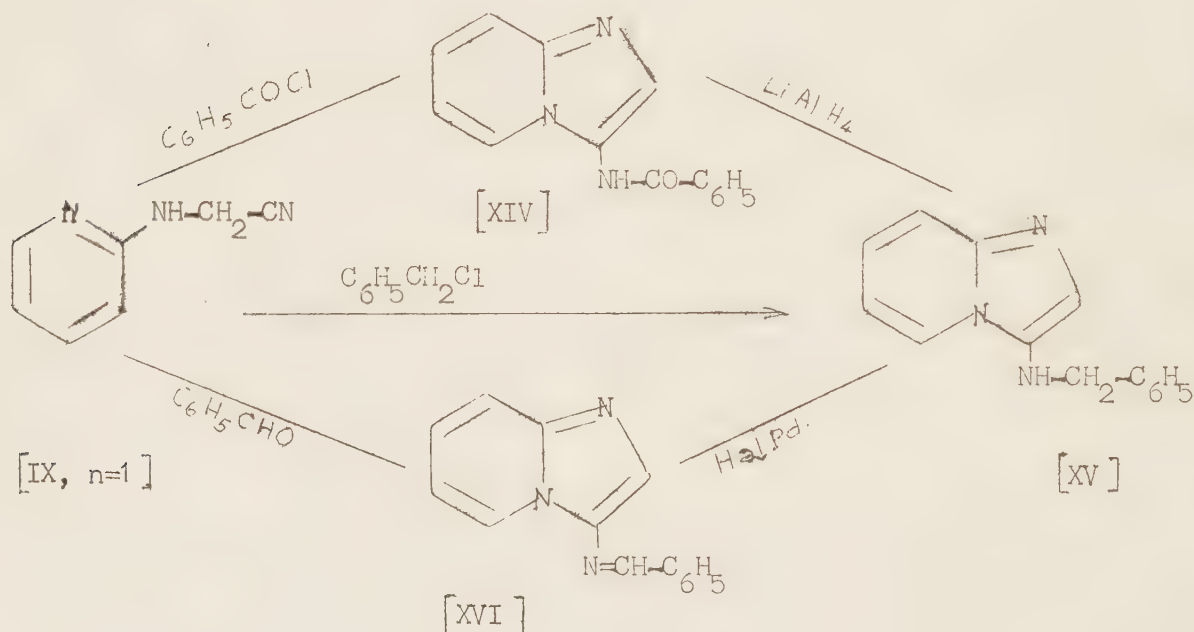
L'2-amino-pyridine se prête assez bien à une telle réaction :



Toutefois, la structure du (pyridyl-2 amino) acétonitrile semble appeler quelques commentaires, à cause de l'hypothèse qu'elle peut entraîner sur l'emploi ultérieur de ce composé en synthèse. Les propriétés physiques et les réactions chimiques de l'aminonitrile impliquent, en effet, une tautomérisation cycle-chaîne entre deux formes [A] et [B], dans laquelle la structure cyclique [B], l'2-amino-3 imidazo [1,2-a] pyridine, apparaît de loin le système le plus favorisé :

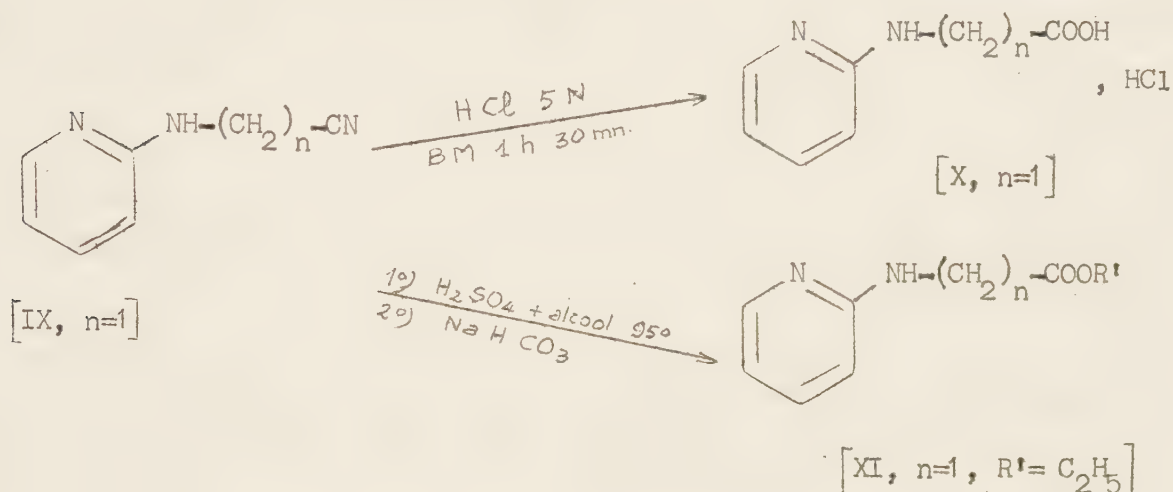


C'est ainsi, qu'entre autres anomalies, le (pyridyl-2 amino) acétonitrile fournit, sous l'influence du chlorure de benzoyle, un dérivé benzoylé de structure [XIV], réductible par l'hydrure de lithium aluminium en benzylamino-2 imidazo [1,2-a] pyridine [XV]. Ce dernier composé peut également être obtenu à partir du nitrile [IX, n=1] soit par benzoylation directe, soit par réaction avec le benzaldéhyde puis hydrogénation catalytique de la base de Schiff [XVI]:



Fort heureusement, l'expérience a démontré que la prépondérance du tautomère cyclique [B] n'interdit ni la saponification du groupe fonctionnel nitrile, ni sa transformation en ester. Ces deux réactions
(dont la première

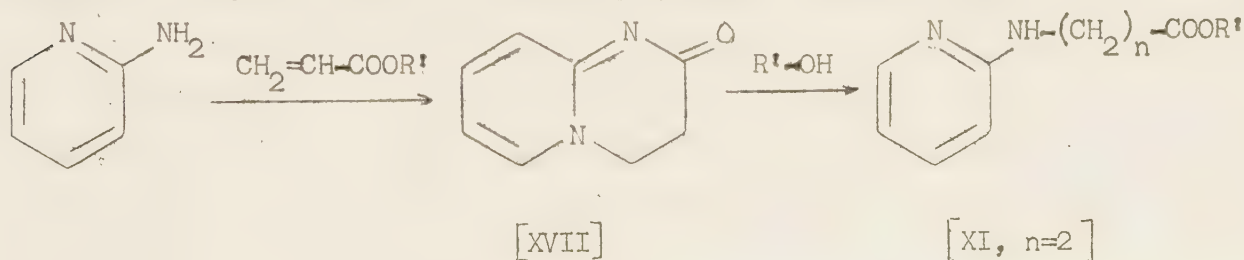
est comparable à celle effectuée antérieurement par P. REYNAUD (10) sur le dérivé acétylé du même nitrile) ont été mises au point par KNOTT, qui a pu obtenir le chlorhydrate de l'acide $[X, n=1]$ (13) et l'ester éthylique $[XI, n=1]$ (14) avec les rendements respectifs de 76 et 82 % :



d) Condensation de l'2-amino-2 pyridine avec les esters acryliques.

Nous venons d'indiquer que dans la série des dérivés $[V, n=1]$, les réactions de BRISTOW et de KNOTT complètent de façon fort opportune la synthèse générale (tableau I, p. 27), en abrégant la préparation des termes finaux de la séquence, acide $[X, n=1]$ et ester $[XI, n=1]$.

Il restait à trouver une méthode directe, donnant accès aux termes correspondants dans la série homologue supérieure $[V, n=2]$. Cette lacune se trouve aujourd'hui comblée par la condensation de l'2-amino-2 pyridine avec les esters acryliques en solution alcoolique, selon LAPPIN (15) :



Nous n'anticiperons pas sur l'aspect théorique de cette réaction, dont le mécanisme doit être examiné dans la troisième partie de notre travail (p. 83). Seules seront mentionnées ici l'extrême simplicité des conditions opératoires - un simple chauffage à reflux du mélange des réactifs, en présence d'alcool pour assurer la solvolysé de la dihydro-3,4 2 H-pyrido[1,2-a]pyrimidinone-2 [XVII] formée initialement - ainsi que l'excellence des rendements en ester [XI, n=2], sensiblement quantitatifs après récupération et recyclage de l'amino-2 pyridine n'ayant pas réagi.

Devant la facilité exceptionnelle d'une telle synthèse, il est évident qu'en série (n=2) la progression schématisée dans le tableau I ne présente guère qu'un intérêt théorique.

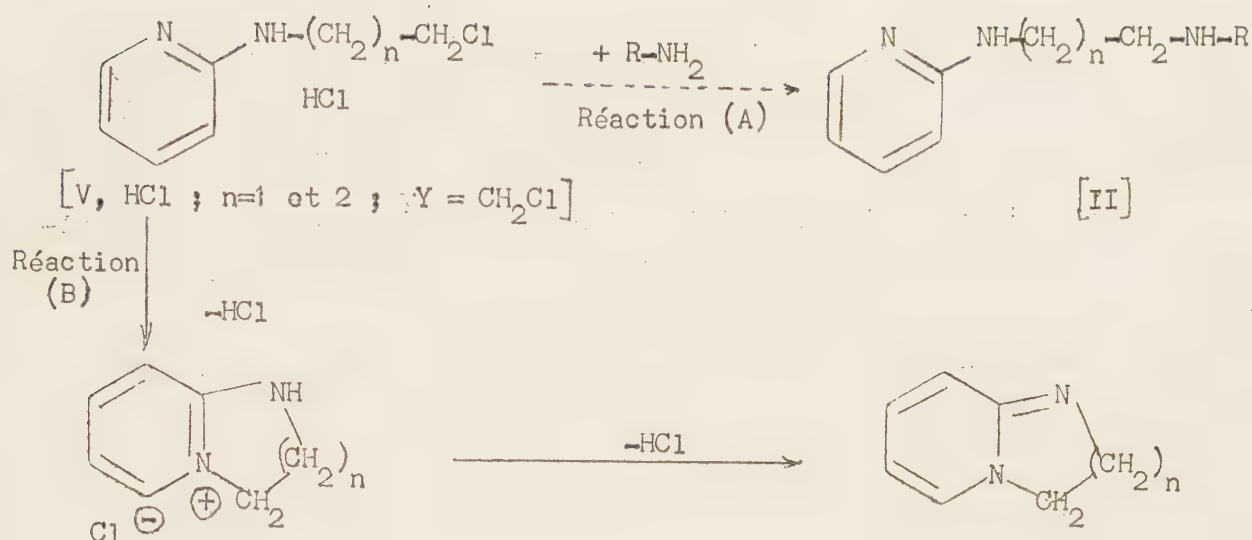
Nous verrons plus loin (p. 36) le parti qu'on peut tirer de ce renversement de la situation et, en particulier, comment nous avons été amené à préparer le (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile [IX, n=2] à partir des esters de la N-(pyridyl-2)β-alanine [XI, n=2].

3) Choix d'une méthode de synthèse.

Au terme de notre inventaire relatif aux dérivés pyridiniques de formule générale [V], il semble que, selon le point de départ choisi, trois réactions peuvent être retenues pour assurer le passage des composés [V] aux diamines bisecondaires [II] :

a) "Aminolyse" des dérivés halogénés [V, HCl ; n=1 et 2 ; Y= CH₂Cl]

Cette réaction consiste à opposer une amine primaire au chlorhydrate du (pyridyl-2 amino)-2 chloro-I éthane (dont la préparation a été relatée p. 25) ou à son homologue supérieur, le chlorhydrate du (pyridyl-2 amino)-3 chloro-1 propane (facilement obtenu à partir de l'aminoalcool [XII, n=2], dont la synthèse est indiquée, p. 27) :

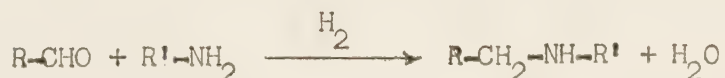


On sait néanmoins, depuis BREMER (9), que le chlorhydrate du (pyridyl-2 amino)-2 chloro-1 éthane subit très aisément en milieu alcalin une quaternarisation intramoléculaire conduisant au cycle de la dihydro-2,3 imidazo [1,2-a] pyridine (réaction (B), $n=1$). Les travaux effectués dans notre Laboratoire ont montré qu'il en va de même pour le chlorhydrate du dérivé chloré homologue supérieur (réaction (B), $n=2$).

Ces deux observations permettent naturellement de penser que les cyclisations du type (B) peuvent concurrencer la formation de l'amine secondaire [II] à partir du dérivé halogéné (réaction (A)). Aussi nous a-t-il semblé peu indiqué de recourir à cette dernière réaction.

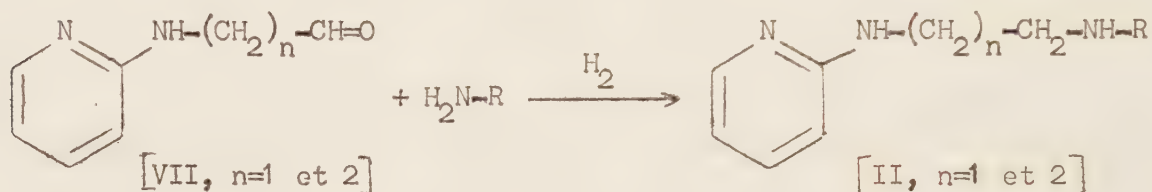
b) Alcoylation réductrice des aldéhydes ou des amines
 [V, $n=1$ et 2, $Y = \text{CHO}$ ou CH_2NH_2]

Les procédés "d'alcoylation réductrice" transforment classiquement les amines primaires et les aldéhydes en amines secondaires, selon le schéma général :

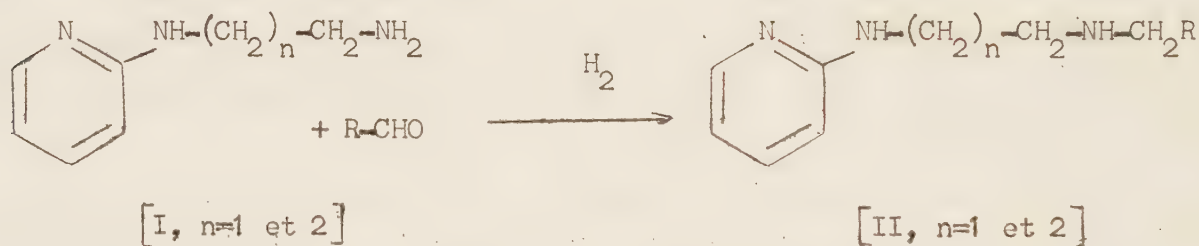


Pour obtenir les diamines bisecondaires [II], cette réaction offre deux possibilités intéressantes. En effet, selon la nature du substituant fonctionnel "Y" porté par le dérivé pyridinique [V], nous pouvons envisager :

(1) l'alcoylation réductrice d'une amine primaire par le (pyridyl-2 amino) acétaldéhyde ou le (pyridyl-2 amino)-3 propionaldéhyde [VII, n=1 ou 2] :



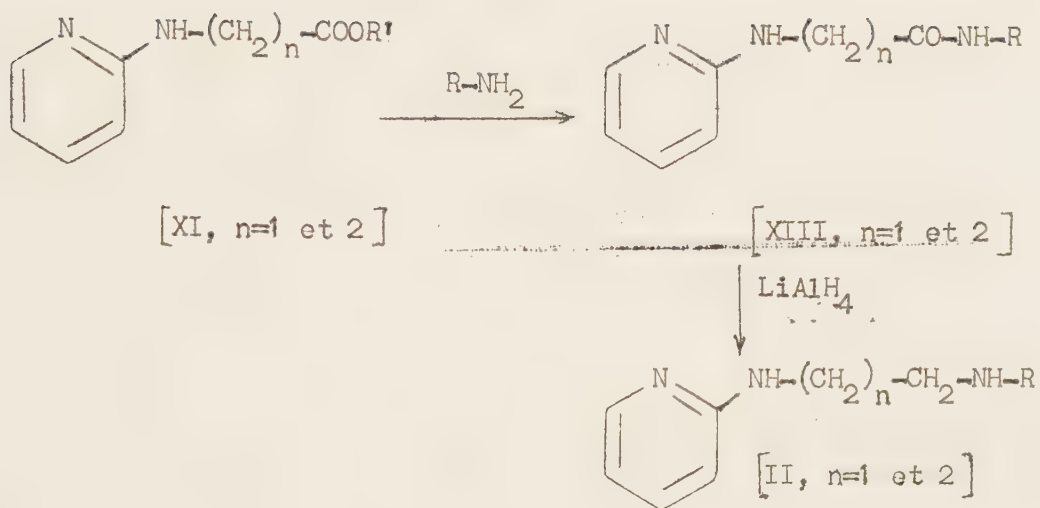
(2) l'alcoylation réductrice de la N-(pyridyl-2) éthylène-diamine [I, n=1] ou de la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [I, n=2] par un aldéhyde :



De ces deux voies, la première paraît a priori la meilleure, puisque les aldéhydes [VII] sont plus faciles à préparer que les amines [I] (cf.: p. 27 et 35).

c) Réduction des amides N-monosubstitués [V, n=1 et 2, Y = CONH-R]

Cette dernière éventualité a particulièrement retenu notre attention, depuis que nous avons pris connaissance des "procédés courts" d'accès aux esters du N-(pyridyl-2) glycolle et de la N-(pyridyl-2) β -alanine (cf.: p. 30) :



Nous exposerons successivement les résultats fournis par les méthodes "b" et "c", après avoir donné quelques indications d'ordre pratique sur la préparation des matières premières.

Chapitre II

PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

Aucun des dérivés pyridiniques requis pour les deux types de réactions qui viennent d'être sélectionnés n'existe dans le commerce. Dans le présent chapitre, nous rappelons brièvement les caractères essentiels de ces substances, ainsi que les techniques adoptées pour leur préparation.

(Pyridyl-2 amino) acétaldéhyde [VII, n=1].

Le chlorhydrate de l'aminoaldéhyde [VII, n=1] est obtenu sans difficulté par hydrolyse chlorhydrique de l'aminoacétal correspondant [VI, n=1], selon le mode opératoire précédemment mis au point (10) (cf.: tableau I). Ce chlorhydrate est relativement stable et sa solution aqueuse non altérée par chauffage au bain-marie bouillant. La base, au contraire, s'est révélée très fragile et de conservation précaire ; elle doit être libérée extemporanément par addition d'un agent faiblement alcalin (carbonate monopotassique) à la solution aqueuse du chlorhydrate.

Les techniques relatives à la préparation de l'acétal [VI, n=1] et à son hydrolyse sont décrites en détail dans la publication originale à laquelle on voudra bien se reporter (10).

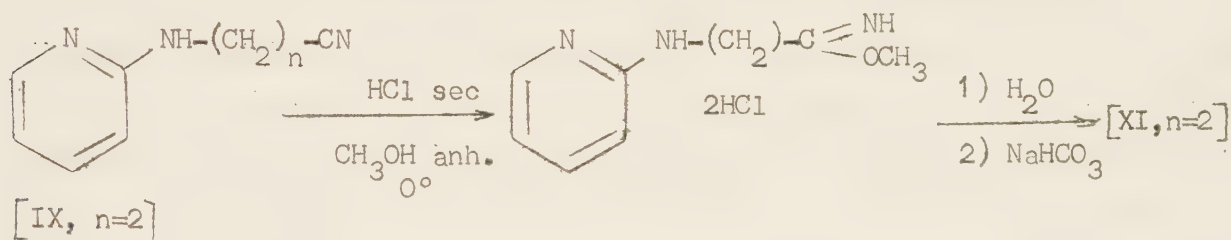
N-(pyridyl-2) éthylènediamine [I, n=1].

Il semble logique de considérer que la diamine primaire-secondaire [I, n=1] puisse être obtenue à partir de l'éthylènediamine et d'une halo-2 pyridine, selon la méthode préconisée par WHITMORE (5) pour le dérivé homologue supérieur. Nous avons cependant préféré suivre le procédé de P. REYNAUD

et collaborateurs (10) qui consiste à réduire le (pyridyl-2 amino) acétaldoxime [VIII, n=1] par l'hydrure de lithium aluminium. Cette réaction a été effectuée sur une quantité d'oxime beaucoup plus importante que celle mise en oeuvre par les précédents auteurs et la diamine [I, n=1] a pu être obtenue à l'état cristallisé, alors qu'auparavant elle n'était connue que sous forme huileuse. Nous indiquerons ci-après le mode opératoire suivi.

Esters du N-(pyridyl-2)glycocolle et de la N-(pyridyl-2) β -alanine
[XI, n=1 et 2].

Au début de notre travail, nous n'avions pas pris connaissance des méthodes simples préconisées par KNOTT et LAPPIN pour l'obtention des esters [XI, n=1 et 2]. Aussi avons-nous commencé par préparer ces deux esters d'après le procédé général exposé p. 27 (tableau I), en cherchant à l'adapter à la synthèse de quantités plus importantes de substance. Les résultats obtenus au cours de ces essais sont résumés dans la partie expérimentale.



Malgré l'économie d'une étape, cette dernière variante n'a donné qu'un rendement assez modeste en ester (50 % à partir du nitrile), inférieur à celui obtenu par la voie passant par l'intermédiaire de l'acide (60 %). Nous avons en vain tenté d'appliquer la même réaction au nitrile homologue inférieur [IX, n=1]; la cristallisation du chlorhydrate du (pyridyl-2 amino) acétonitrile, peu soluble dans le méthanol à basse température, semble responsable de cet échec.

Lorsque la préparation du (pyridyl-2 amino) acétate d'éthyle [XI, n=1] selon KNOTT (14) et celle du (pyridyl-2 amino)-3 propionate de méthyle [XI, n=2] selon LAPPIN (15) furent connues, nous avons exploité ces deux nouvelles synthèses, dont la mise en oeuvre est beaucoup moins laborieuse. Dans la partie expérimentale figurent les modes opératoires que nous avons définitivement adoptés.

PARTIE EXPERIMENTALE

N-(pyridyl-2) éthylènediamine [I, n=1].

Dans un ballon à trois cols, muni d'un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium, d'un agitateur et d'un thermomètre, on introduit successivement 375 ml de tétrahydrofurane anhydre, 18,6 g (0,48 mole) d'hydruure de lithium aluminium et, par petites portions, en refroidissant, 23,5 g (0,16 mole) de (pyridyl-2 amino) acétaldoxime [VIII, n=1] préparée selon le procédé habituel (10). Lorsque l'addition de l'oxime est terminée, le ballon est retiré du mélange réfrigérant et l'agitation poursuivie pendant 15 mn. On chauffe ensuite à reflux pendant 2 h.1/2. Après refroidissement, le réfrigérant est remplacé par une ampoule à brome. On verse, par celle-ci, un mélange de 36 ml d'eau et 300 ml de tétrahydrofurane ; cette addition doit être effectuée de façon ménagée, surtout au début, la température étant maintenue vers 0°. Après une nuit de repos à la température ambiante, le précipité d'alumine et de lithine est essoré, puis soigneusement lavé avec du tétrahydrofurane. Le filtrat est évaporé sous pression réduite au bain-marie. L'huile résiduelle, rectifiée, fournit 12 g d'un liquide incolore, $E_{b_{0,15}} = 130-135^\circ$, cristallisant à la longue ; Rdt = 57 %.

Titré par de l'acide chlorhydrique 0,1 N, en présence de rouge de méthyle, ce produit est dibasique ; M trouvé = 132 ; M calculé pour $C_7H_{11}N_3$ = 137.

Esters du N-(pyridyl-2) glycolle [XI, n=1].

1°) - Par estérification de l'acide.

(Pyridyl-2 amino) acétate de méthyle [XI, n=1, R'=CH₃].

Dans un ballon à trois cols de 1 l contenant 420 ml d'une solution étherée de diazométhane, préparée à partir de 42 g de nitrosométhylurée et maintenue à -5°, on ajoute sous agitation 5 ml de méthanol et, par petites fractions, 21,3 g (0,14 mole) de N-(pyridyl-2) glycolle brut [X, n=1] obtenu

selon (10). De l'azote se dégage tandis que l'acide disparaît peu à peu. L'agitation est poursuivie 30 mn après la fin de cette addition ; le mélange réactionnel est alors maintenu 24 h à 0°. La solution éthérée est filtrée pour séparer un peu de chlorure de sodium contenu dans l'acide. L'évaporation du solvant sous pression réduite laisse un résidu brun rouge qui est fractionné. L'acide (Eb₇ = 144° ; Rdt = 70 %) est un liquide jaune clair prenant à l'air une coloration rouge.

2°) - A partir de l'acide-2 pyridine.

(Pyridyl-2 amino) acétonitrile [IX, n=1].

1440 ml d'une solution de bisulfite de sodium à 32,5 % (4,5 moles) sont versées, sous agitation, dans 450 ml (4,5 moles) d'une solution de formaldéhyde à 30 %. Après 30 mn, le mélange est chauffé à 95°. On ajoute alors 423 g (4,5 moles) d'acide-2 pyridine puis une solution de 441 g de cyanure de sodium (9 moles) dans 550 ml d'eau. Le chauffage à 95° et l'agitation sont poursuivis pendant 4 h. Après 12 h. de repos à la température ambiante, le produit de la réaction est filtré pour séparer les cristaux de sulfite de sodium. Le filtrat est épuisé soigneusement avec du chloroforme (8 x 500 ml). Les extraits chloroformiques, séchés sur sulfate de sodium, donnent, par évaporation à sec sous pression réduite, un résidu cristallin brun noir de (pyridyl-2 amino) acétonitrile qui, purifié par cristallisation dans de l'acétate d'éthyle, fournit 270 g de cristaux encore fortement colorés, Rdt = 45 % ; F = 123°. Ce produit est suffisamment pur pour être transformé en ester.

(Pyridyl-2 amino) acétate d'éthyle [XI, n=1, R' = C₂H₅].

A une solution de 270 g (2,03 moles) de (pyridyl-2 amino) acétonitrile [IX, n=1] dans 1 l d'alcool à 95°, sont ajoutés, goutte à goutte et en agitant, 270 ml d'acide sulfurique concentré. La réaction exothermique est modérée par refroidissement dans un bain de glace. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h et, après refroidissement, est versé sur 1 kg de glace pilée. La solution acide est rapidement alcalinisée par addition de carbonate monosodique puis extraite avec de l'éther. L'évaporation du solvant laisse un résidu huileux qui, par fractionnement, donne 224 g d'acide, Eb_{0,15} = 115-118°.

liquide jaune-verdâtre, se colorant en rouge après quelques jours de conservation. Rdt = 61 %.

(Pyridyl-2 amino)-3 propionate de méthyle [XI, n=2, R'=CH₃].

1°) A partir du (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile.

Une solution de 29,4 g (0,2 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile [IX, n= 2] (11) dans 150 ml de méthanol anhydre est refroidie vers 0° et saturée, à cette température, par un courant de gaz chlorhydrique sec. Après un repos de 2 h la solution du chlorhydrate d'iminoéther est additionnée de 3,6 ml d'eau (0,2 mole). Le mélange, abandonné une nuit à la température ambiante, laisse déposer des cristaux de chlorure d'ammonium. Une partie de l'acide chlorhydrique et du méthanol sont éliminés sous pression réduite. La solution concentrée est versée sur de la glace pilée, alcalinisée au carbonate monosodique et extraite avec de l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation de ce solvant laisse 18 g d'aminoester cristallisé, F = 50-51° (éther) ; Rdt = 50 %. Le point de fusion du picrate (165°, eau) ne présente pas de dépression, en mélange avec le picrate de l'esther obtenu à partir de la N-pyridyl-2 β -alanine, selon la technique originale (11).

2°) A partir de l'amino-2 pyridine.

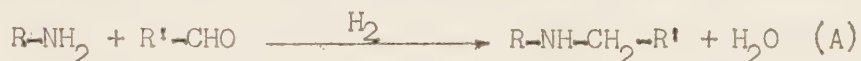
Un mélange de 880 g (9,36 moles) d'amino-2 pyridine, 886 g (10,3 moles) d'acrylate de méthyle et 2 g d'hydroquinone est chauffé 1 h à reflux. Au cours du chauffage, la dihydro-3,4 2H-pyrido [1,2-a] pyrimidinone-2 [XVII] cristallise et, progressivement, le mélange réactionnel se prend en masse. On ajoute alors 800 g de méthanol et la solution limpide ainsi obtenue est chauffée à reflux pendant 50 h. L'élimination sous pression réduite de l'excès de méthanol et d'acrylate de méthyle laisse une huile brun noir qui, par distillation, fournit deux fractions principales. La première, Eb_{0,5} = 80-110°, poids = 196 g, contient surtout de l'amino-2 pyridine. Le (pyridyl-2 amino)-3 propionate de méthyle constitue la seconde fraction, Eb_{0,4} = 135-139°, poids = 1068 g (Rdt = 64 %), qui cristallise par refroidissement ; F = 50-51° (éther). Le picrate, F = 165° (eau) est identique au picrate de l'esther obtenu à partir de la N-(pyridyl-2) β -alanine (11).

Chapitre III

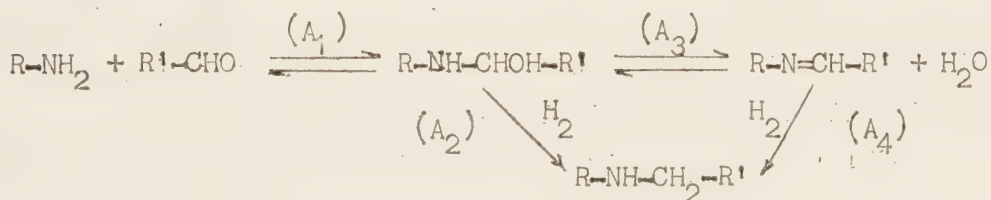
REACTIONS D'ALCOYLATION (OU D'AMINATION) REDUCTRICE

Parmi les différentes voies d'accès aux diamines bissecondaires [II, n=1 et 2] passées en revue dans le chapitre I, nous avons signalé que les procédés dits "d'alcoylation" ou "d'amination réductrices" constituent une méthode de synthèse particulièrement attrayante, en raison de sa simplicité.

La conversion des amines primaires en amines secondaires, sous l'influence d'un aldéhyde ou d'une cétone et d'un agent réducteur (H_2 + catalyseur, $HCOOH...$), est trop connue pour que nous y revenions (16) :



Rappelons seulement que la transformation globale (A) implique plusieurs étapes consécutives, parmi lesquelles il est classique de distinguer l'addition (A_1) de l'amine sur le groupe carbonyle, l'hydrogénolyse (A_2 ou la déshydratation (A_3) de la carbinolamine, et l'hydrogénation (A_4) de l'imine :



Selon la nature du groupe fonctionnel porté par l'alcoylamine pyridine [V] de départ, la réaction (A) présente, comme indiqué p. 32, deux possibilités d'exploitation. L'une met en jeu un aldéhyde pyridinique [VII, n=1 ou 2] et une amine primaire $R-NH_2$ (réaction (1)), tandis que l'autre fait intervenir des partenaires de natures inverses : un aldéhyde $R'CHO$ et une amine primaire pyridinique [I, n=1 ou 2] (réaction (2)). Si les aux

variantes aboutissent à des diamines bisecondaires de même formule générale [II], il va de soi que la substitution à l'azote est $R-CH_2$ dans la première éventualité, et non R comme dans la seconde.

Pour explorer l'intérêt respectif de chacune de ces voies, nous avons entrepris conjointement la préparation :

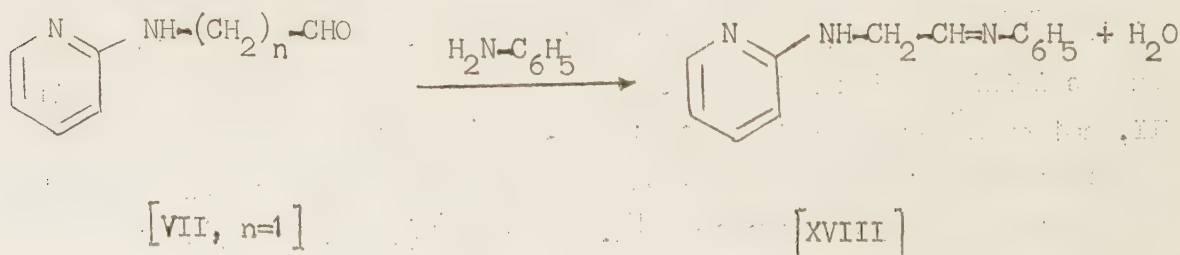
- de la N-phényl N-(pyridyl-2) éthylenediamine [II, n=1, $R = C_6H_5$], à partir du (pyridyl-2 amino) acétaldéhyde [VII, n=1] et de l'aniline.
- et de la N-benzyl N-(pyridyl-2) éthylenediamine [II, n=1, $R = C_6H_5-CH_2$] à partir de la N-(pyridyl-2) éthylenediamine [I, n=1] et du benzaldéhyde.

Nous allons présenter successivement les résultats auxquels ces deux synthèses ont abouti.

I "Amination réductrice" du (pyridyl-2 amino) acétaldéhyde.

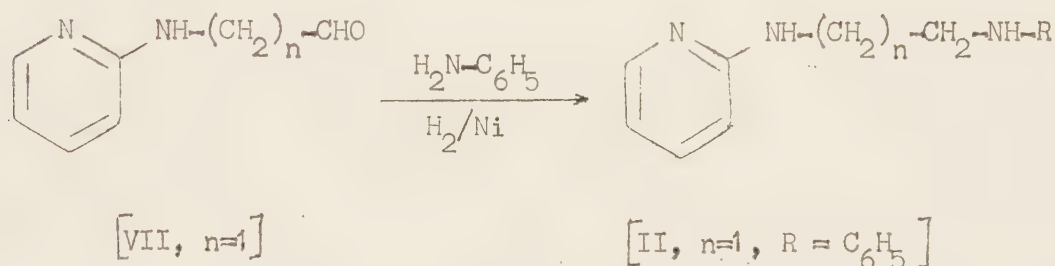
Divers travaux (16) ont montré que les principaux facteurs qui conditionnent le déroulement de la réaction globale (A) sont relatifs à l'imine. La facilité de la formation de ce dérivé, sa stabilité et le caractère plus ou moins aisé de son isolement jouent un rôle déterminant dans le choix du mode opératoire concernant la réduction finale. Selon les cas, l'hydrogénation peut, en effet, intéresser l'imine isolée à l'état de pureté, le produit brut résultant de la condensation de l'aldéhyde avec l'amine, ou même le simple mélange de ces derniers produits.

Sur la base des résultats antérieurement obtenue (10,11) (tableau 1, p. 27), il était logique de penser que les aminoaldéhydes [VII, n=1 et 2] produiraient facilement des imines stables avec les amines aromatiques. Aussi avons-nous, en premier lieu, cherché à isoler le terme le plus simple de ces imines : la base de SCHIFF [XVIII] dérivant du (pyridyl-2 amino) acétaldéhyde [VII, n=1] et de l'aniline :



Les diverses tentatives que nous avons faites pour mettre en évidence le composé [XVIII] n'ont guère été couronnées de succès. Si la chromatographie démontre la complexité du mélange réactionnel, elle n'a permis ni l'obtention de la base de Schiff attendue en quantité appréciable, ni même sa caractérisation à l'état de pureté.

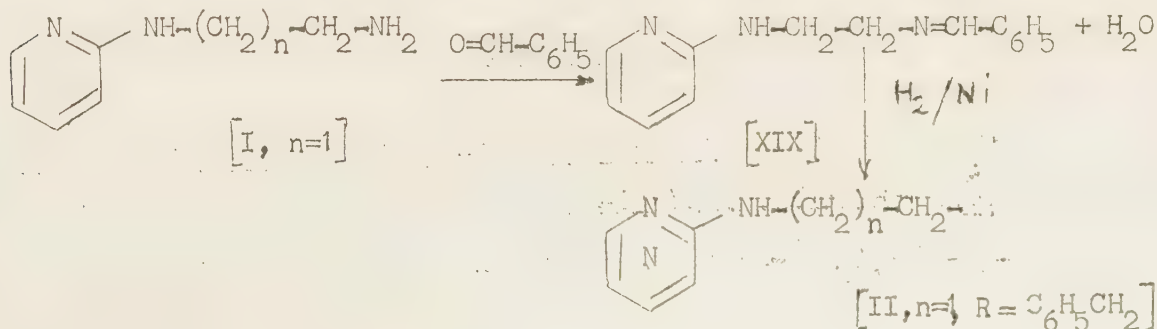
Devant cette difficulté, nous avons fait appel à la seconde modalité pratique envisagée : l'hydrogénation catalytique du produit brut résultant de la condensation des deux réactifs :



Au cours de cette opération, effectuée à la température et à la pression ordinaires, en présence de nickel de Raney, la quantité d'hydrogène absorbée ne dépasse pas la moitié du volume normalement requis. Ceci confirme l'importance des réactions parasites que laissait entrevoir la chromatographie.

2 "Alcoylation réductrice" de la N-(pyridyl-2) éthylènediamine.

Ayant renoncé, pour les raisons qui viennent d'être indiquées, à "l'amination réductrice" des aldéhydes pyridiniques [VII], nous nous sommes tourné vers la seconde variante envisagée : "l'alcoylation réductrice" d'amines pyridiniques du type [I]. La préparation de la N-benzyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, $n=1$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$] emprunte cette dernière voie - qui, en l'occurrence, consiste à condenser la N-(pyridyl-2) éthylènediamine [I, $n=1$] avec le benzaldéhyde, et à hydrogéner catalytiquement la base de Schiff :



Ces deux réactions ont été effectuées sans difficulté. L'imine [XIX], obtenue par simple chauffage à reflux du mélange des réactifs en solution benzénique, s'est révélée très stable à la conservation. Elle fixe une quantité équimoléculaire d'hydrogène (nickel de Raney) à la température et à la pression ordinaires. Le rendement de la conversion de la diamine primaire-secondaire [I, $n=1$] en diamine bissecondaire [II, $n=1$, $R = C_6H_5CH_2$] dépasse 80 %.

--:--:--

On ne saurait, sur le vu des deux précédentes réactions, dresser un bilan équitable des avantages et des inconvénients qui s'attachent aux deux méthodes mises en jeu. Pourtant, il semble permis de considérer "l'alcoylation réductrice" des amines pyridiniques [I] comme beaucoup plus prometteuse que "l'amination réductrice" des aldéhydes pyridiniques [VII], la première méthode ayant, seule, fourni un produit réactionnel "propre" et un rendement satisfaisant. A vrai dire, la disproportion entre les résultats obtenus n'est pas absolument inattendue. Elle tient probablement à la fragilité des aminoaldéhydes-bases [VII] (voir p. 35) et peut-être aussi à certaines anomalies de leur réactivité (17 a).

Il faut cependant reconnaître que les synthèses prenant pour point de départ les amines pyridiniques [I] ont contre elles le caractère assez élaboré de la matière première. Celle-ci n'est atteinte qu'au prix de quatre étapes dans le procédé de P. REYNAUD (tableau 1, p. 27) ; la réaction de WHITMORE (p. 25) paraît, de son côté, relativement onéreuse. C'est pourquoi nous avons momentanément été amené à ne pas poursuivre nos investigations dans le domaine de "l'amination réductrice". Nous estimons toutefois que cette voie mérite d'être exploitée et nous nous proposons d'en reprendre l'étude dans un travail ultérieur.

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) Essai d'obtention du (pyridyl-2 amino)-2 phénylimino-1 éthane [XVIII] et de la N-(phényl N'-(pyridyl-2)) éthylènediamine [II, $n=1$, $R = C_6H_5$].

8,864 g (0,0422 mole) de pyridyl-2 aminoacétal diéthylique

[VI, $n=1$] sont hydrolysés par un chauffage de 90 mn au bain-marie avec 7 ml d'acide chlorhydrique 12 N (0,0844 mole). Après refroidissement, on ajoute à la solution 3,92 g (0,0422 mole) d'aniline, 40 ml d'eau et, par petites portions, 8,44 g (0,0844 mole) de carbonate monopotassique. Une masse pâteuse de couleur crème se dépose peu à peu. Le mélange réactionnel est abandonné 3 h à la température ambiante puis 2 h au réfrigérateur. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché sur anhydride phosphorique. On obtient environ 6 g d'un composé à point de fusion peu net (75-85°) qui n'a pu être purifié par cristallisation. La chromatographie sur colonne d'alumine Merk tend à prouver qu'il s'agit d'un mélange assez complexe.

4 g du produit brut précédemment obtenu ont été hydrogénés en solution alcoolique, à la température et à la pression ordinaires, en présence de nickel de Raney. Le volume d'hydrogène absorbé après 7 h est inférieur à 200 ml (théorie $\sim$ 380 ml).

2°) N-benzyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, $n=1$, $R = C_6H_5CH_2$].

a) Obtention de la base de Schiff [XIX]

Une solution de 2,2 g (0,016 mole) de N-pyridyl-2 éthylènediamine [I, $n=1$] dans 15 ml de benzène est additionnée de 1,7 g de benzaldéhyde et le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. L'évaporation du solvant laisse une huile jaune, ne cristallisant pas, même après conservation prolongée. Picrate (brut) $F = 242^\circ$.

b) Hydrogénation de la base de Schiff [XIX]

La totalité de la base de Schiff précédemment obtenue est hydrogénée à la température et à la pression ordinaires, en présence de nickel de Raney (environ 5 g) et d'éthanol (100 ml). L'hydrogénation est poursuivie pendant 24 h et s'arrête après fixation d'environ une molécule d'hydrogène. Le catalyseur est séparé par filtration, puis lavé à l'alcool. Les solutions de lavage sont jointes au filtrat et l'alcool est évaporé sous pression réduite, en tiédissant. L'huile résiduelle donne, après distillation, l'amine attendue [II, $n=1$, $R = C_6H_5CH_2$] sous forme d'un liquide visqueux,

incolore, $E_{b_{0,05}} = 170 - 200^\circ$, qui est traité par 5 g d'acide p-toluènesulfonique, en solution dans 10 ml d'alcool. Après évaporation de l'alcool, sont obtenus $\sim 7,8$ g (35 %) de di-p-toluènesulfonate, microcristaux incolores, $F = 185^\circ$ (éthanol). Le point de fusion de ce sel n'est pas abaissé par mélange avec le di-p-toluène sulfonate, de mêmes constantes, dont nous décrivons la préparation à partir du N-benzyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide, p. 58 .

- - - - -

Chapitre IV

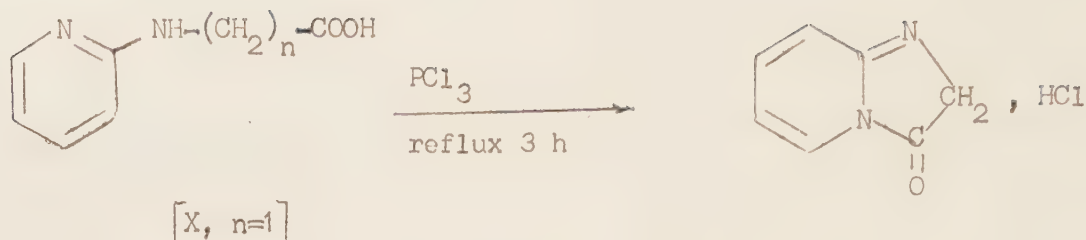
AMIDES MONOSUBSTITUES de la N-(PYRIDYL-2) GLYCINE et de la N-(PYRIDYL-2) β -ALANINE

Nous avons décrit dans le chapitre précédent un procédé permettant de passer d'une amine primaire-secondaire [I] à une diamine bissecondaire [II]. Pour parvenir à ce dernier type de composés, nous avons vu (p. 33) qu'une deuxième méthode peut être envisagée : la réduction par l'hydruure de lithium aluminium des amides monosubstitués de la N-(pyridyl-2) glycine et de la N-(pyridyl-2) β -alanine [XIII, n=1 et 2]. Cette seconde voie a été adoptée de façon systématique pour les deux raisons suivantes :

- les esters [XI, n=1 et 2] utilisés comme matières premières sont d'obtention particulièrement commode (voir pp. 37-39).
- l'aminolyse des esters [XI] et la réduction des amides correspondants [XIII] s'effectuent d'une manière très régulière et avec des rendements donnant entière satisfaction.

Pour ce qui est de l'obtention des amides [XIII, n=1 et 2] soulignons tout de suite un point essentiel : le caractère peu rémunérateur de l'emploi du chlorure d'acide dans la synthèse des dérivés (n=2) et l'impossibilité de recourir à cet intermédiaire en série (n=1). Divers travaux effectués récemment au Laboratoire de Pharmacie Chimique ont en effet prouvé que le chlorure du N-(pyridyl-2) glycolle ne peut être préparé par les méthodes conventionnelles (chauffage de l'acide avec le chlorure de thionyle, par exemple), tandis que le chlorure de la N-(pyridyl-2) β -alanine fournit un rendement en amide [XIII, n=2, R'=H] nettement inférieur à celui qui produit l'ammonolyse de l'ester. La cyclodeshydratation du N-(pyridyl-2) glycolle [X, n=1] par le trichlorure de phosphore, constatée par KNOTT (13), suggère, pour cet aminoacide, une interprétation intéressante des difficultés auxquelles se heurte la préparation

du chlorure :

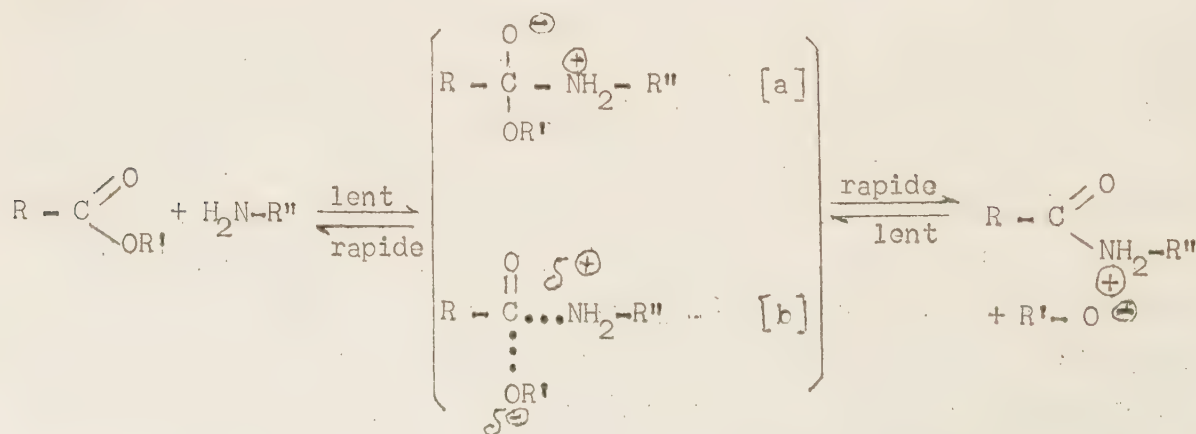


Il ressort manifestement de ces observations que les esters [XI, n=1 et 2] constituent le seul point de départ valable pour la synthèse des amides [XIII, n=1 et 2]. Dans le présent chapitre nous envisagerons successivement les modalités de l'aminolyse des esters [XI, n=1 ou 2] par :

- les amines aliphatiques (ou arylaliphatiques) à chaîne linéaire.
- une amine aromatique, l'aniline.

I Amides N-monoalcoylés (ou aralcoylés)

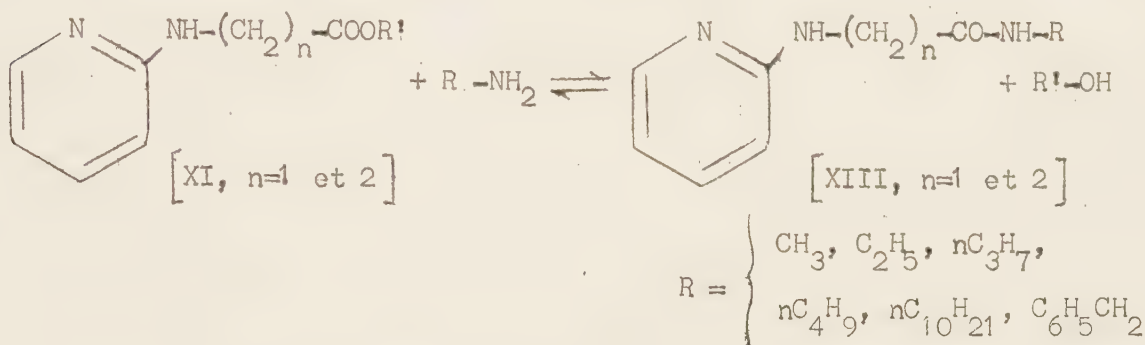
On a reconnu depuis longtemps que la conversion des esters en amides est une réaction réversible (18). Il est généralement admis que, dans un premier stade, intervient l'attaque nucléophile du groupe ester par le doublet libre de la base. Cette attaque, dont la cinétique détermine le cours des transformations ultérieures, donne naissance à un produit d'addition auquel INGOLD attribue une structure hybride entre les formules [a] et [b] (19). Par la suite le complexe d'addition évolue rapidement vers l'amide, en perdant une molécule d'alcool :



Pour déplacer l'équilibre dans le sens désiré, il est souvent avantageux d'opérer à basse température, afin de diminuer le plus possible la

solubilité de l'amide ; on conçoit, d'autre part, qu'une élévation de température favorise l'alcoolyse de l'amide, puisque l'énergie interne de ce dérivé est, du point de vue thermodynamique, inférieure à celle de l'ester.

De fait, nous avons pu constater que, sous l'influence des amines primaires non aromatiques, l'aminolyse du (pyridyl-2 amino) acétate d'éthyle [XI, $n=1$, $R'=C_2H_5$] et du (pyridyl-2 amino)-3 propionate de méthyle [XI, $n=2$, $R'=CH_3$] s'effectue très aisément à la température ambiante :



Les amines engagées, les rendements de l'amidification, les points de fusion et les analyses centésimales des produits obtenus sont récapitulés dans les tableaux II et III pp.53-54. On notera que l'aminolyse est presque totale dans la majorité des cas, les rendements au départ de l'ester s'échelonnent entre 75 et 100 %. En règle générale, les amides ont été récoltés après une attente d'une semaine. Toutefois, il ne fait pas de doute que l'amidification prend fin beaucoup plus tôt, puisqu'un amorçage effectué dès le début de la réaction provoque, en quelques heures, la prise en masse du mélange.

Les amides [XIII, $n=1$ et 2] sont des solides blancs, bien cristallisés, très stables. A de rares exceptions près, l'acétate d'éthyle constitue un excellent solvant de cristallisation. Les propriétés physiques des dérivés appartenant à la série ($n=1$) diffèrent quelque peu de celles de leurs homologues supérieurs ($n=2$), les seconds présentant une solubilité plus grande et des points de fusion plus bas ; cette observation confirme une remarque antérieure relative à divers composés du tableau I (11).

2

Anilides.

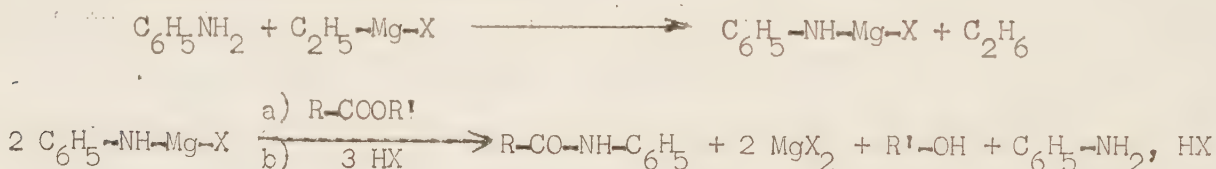
Le mécanisme proposé pour l'aminolyse des esters (p. 47) illustre

clairement les limites qui restreignent le domaine d'application de la réaction. On conçoit, en effet, que l'attaque nucléophile initiale devienne difficile lorsque l'amine est faiblement basique ou relativement encombrée au voisinage de son atome d'azote. Cette intervention de facteurs électroniques et stériques laisse prévoir la lenteur, voire l'impossibilité de l'amidification des esters par les amines primaires aromatiques ou les amines secondaires aliphatiques.

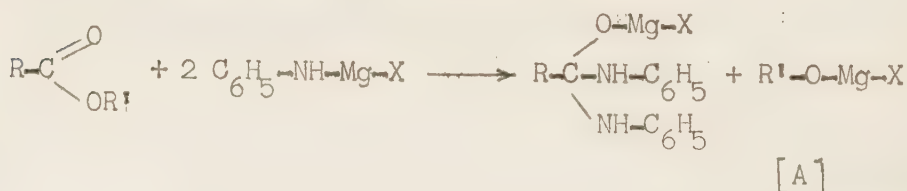
Effectivement, l'expérience nous a permis de constater que la diéthylamine ne réagit pas à la température ordinaire avec le (pyridyl-2 amino) acétate d'éthyle, tandis que l'aniline ne transforme une quantité appréciable de cet ester en anilide qu'après un temps de réaction extrêmement prolongé, supérieur à une année.

Le recours aux halogénures d'acides étant lui-même interdit ou peu recommandé pour les raisons précédemment indiquées, nous avons dû faire appel à un mode opératoire susceptible d'abréger les délais de la conversion des esters [XI, n=1 et 2] en anilides.

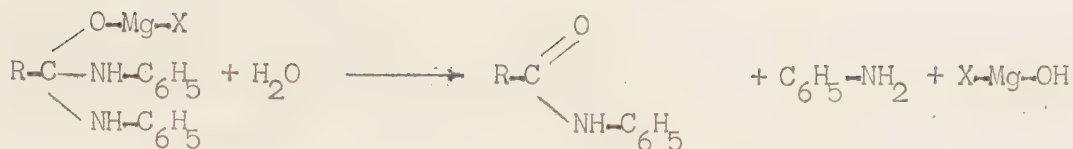
Plusieurs procédés ont été préconisés pour accélérer la cinétique de ce genre de transformation (20)(21)(22). L'un des plus classiques (23), dû à BODROUX, consiste à traiter l'ester par deux équivalents moléculaires d'un halogénure d'anilinomagnésium :



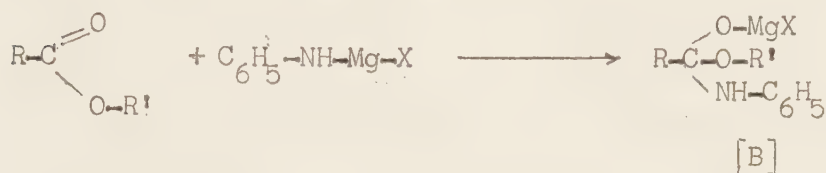
Selon BODROUX, la formation de l'anilide passe par l'intermédiaire d'un produit d'addition de structure [A] résultant de la réaction de l'ester avec les deux molécules d'aminomagnésien :



L'hydrolyse de ce composé conduirait à l'anilide, d'après le schéma :



BASSET et THOMAS (23) ont critiqué, en 1954, le précédent mécanisme. Ces auteurs ont en effet constaté que la réaction de quantités équimoléculaires d'estér et d'halogénure d'anilinomagnésium fournit un produit d'addition dont l'analyse correspond à la structure [B]:



La seconde molécule d'aminomagnésien n'intervient qu'ultérieurement, en tant que base forte, au stade du clivage du complexe.

Quoi qu'il en soit, l'application de la réaction de BODROUX aux esters des acides (pyridyl-2 amino) acétique [XI, n=1] et (pyridyl-2 amino)-3 propionique [XI, n=2] nous a permis d'obtenir sans difficulté les anilides correspondants [XIII, n=1 et 2, R=C₆H₅] avec des rendements respectifs de 70 et 94 %. La formation accessoire d'une matière colorante (qui pourrait être analogue au "pyrindigo" de TCHITCHIBABIN (24)) concurrence quelque peu la synthèse de l'anilide en série acétique (n=1).

PARTIE EXPERIMENTALE

1°- Méthode générale de préparation des amides N-alcoylés (ou N-benzylés) [XIII, n=1 et 2, R = n alcoyl ou benzyl]

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, 0,1 mole d'un ester des acides (pyridyl-2 amino) acétique [XI, n=1] ou (pyridyl-2 amino)-3 propionique [XI, n=2] est dissoute, par chauffage de quelques minutes au bain-marie, dans 0,15 mole d'une amine primaire aliphatique ou arylaliphatique. Abandonné à la température ambiante pendant une semaine en récipient bien bouché, le mélange devient visqueux, puis cristallise spontanément ou par amorçage. L'amine en excès est éliminée sous pression réduite et le résidu solide purifié par cristallisation. Sauf indication contraire, tous les amides ont été cristallisés

dans de l'acétate d'éthyle.

Ce mode opératoire général a été appliqué à la préparation des composés suivants :

a - Dérivés du (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1] :

N-méthyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1, R=CH₃]; N-éthyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1, R=C₂H₅]; N-propyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1, R=n-C₃H₇]; N-butyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1, R=n-C₄H₉]; N-benzyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1, R=CH₂C₆H₅]; N-décyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide [XIII, n=1, R=n-C₁₀H₂₁]. Les constantes physiques et les analyses élémentaires de ces composés sont réunies dans le tableau II, p. 53.

b - Dérivés du (pyridyl-2 amino)-3 propionamide [XIII, n=2] :

N-propyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	[XIII, n=2, R = n-C ₃ H ₇],
N-butyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	[XIII, n=2, R = n-C ₄ H ₉],
N-benzyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	[XIII, n=2, R = C ₆ H ₅ CH ₂],
N-décyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	[XIII, n=2, R = n-C ₁₀ H ₂₁],

Le tableau III, p. 54, rassemble les caractéristiques de ces amides. Nous y avons également signalé les constantes du maléate de l'amide N-décyl. Le maléate a été obtenu par mélange de solutions alcooliques de la base [XIII, n=2, R = n-C₁₀H₂₁] et l'acide maléique, en quantités équimoléculaires ; après évaporation de l'alcool sous pression réduite, le sel est purifié par cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

2°- Méthode particulière pour l'obtention des anilides [XIII, n=1 et 2, R = C₆H₅].

a - (Pyridyl-2 amino)-2 acétanilide [XIII, n=1, R = C₆H₅]

Une solution de bromure d'éthylmagnésium est préparée à partir de 123 g (1,05 mole) de bromure d'éthyle, dilué dans 130 ml d'éther anhydre, et 25 g (1,05 mole) de magnésium mis en suspension dans 100 ml d'éther anhydre. A la solution du magnésien sont ajoutés goutte à goutte, avec agitation, 97 g.

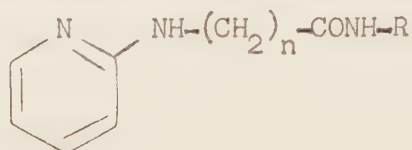
(1,05 mole) d'aniline dilués dans 100 ml d'éther anhydre. Quand la réaction exothermique et le dégagement d'éthane ont cessé, le mélange est chauffé à reflux pendant 45 mn. Après refroidissement, 62 g (0,35 mole) de pyridyl-2 aminoacétate d'éthyle [XI, $n=1$, $R'=C_2H_5$] dissous dans 70 ml d'éther sont versés goutte à goutte, sous agitation vigoureuse, dans le bromure d'anilinomagnésium. Un complexe blanc précipite. La réaction est complétée par un chauffage de 1 h. à reflux. Le mélange est ensuite refroidi et versé sur de la glace pilée (500 g) additionnée d'une quantité suffisante d'acide chlorhydrique pour obtenir un pH final voisin de 3. La phase aqueuse acide est séparée par décantation, lavée à l'éther, additionnée de 40 g de chlorure d'ammonium, et enfin alcalinisée par de l'ammoniaque. L'anilide précipite, tandis qu'une coloration violette se développe peu à peu dans l'eau-mère. Après un repos de 1 heure au réfrigérateur, les cristaux sont essorés et lavés à l'eau. Poids = 54 g. Rdt = 70 %. Une cristallisation dans de l'éthanol fournit l'anilide pur, $F = 163^\circ$. L'analyse centésimale de cette substance figure dans le tableau II, p.53 :

b - (Pyridyl-2 amino)-3 propionanilide [XIII, $n=2$, $R=C_3H_7$]

A été préparé selon la méthode indiquée ci-dessus, à partir de 65,4 g (0,6 mole) de bromure d'éthyle, 13,4 g (0,55 mole) de magnésium, 55,8 g (0,6 mole) d'aniline, 38,25 g (0,183 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionate de méthyle [XI, $n=2$, $R'=CH_3$], et 400 ml d'éther anhydre. On opère exactement comme dans le cas de l'anilide homologue inférieur. Toutefois, le (pyridyl-2 amino)-3 propionanilide n'est pas précipité par l'ammoniaque et doit être extrait avec du chloroforme. Les solutions extractives, séchées sur sulfate de sodium, sont évaporées à sec sous pression réduite. Elles laissent 44,1 g d'un solide qui est purifié par cristallisation dans de l'éthanol. Rdt = 94 %. L'échantillon analytique présente un point de fusion de 145° . Le tableau III, p. 54, indique les résultats de l'analyse centésimale. Nous n'avons observé aucune coloration de la phase aqueuse en milieu ammoniacal.

Tableau II

Amidos monosubstitués de l'acide pyridyl-2 aminoacétique



[XIII, n=1]

R	Formule brute	M	F	Rdt % rapporté à l'ester	Observations	Analyses		
						C	H	N
CH ₃	C ₈ H ₁₁ ON ₃	165	109°	85	(1)	Calc. 58,16	6,71	24,44
						Tr. 57,96	6,34	25,55
C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₃ ON ₃	179	103°	95	(1)	Calc. 60,31	7,31	23,45
						Tr. 60,48	7,35	23,61
n-C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₁₅ ON ₃	193	92°	86		Calc. 62,15	7,82	21,75
						Tr. 61,86	7,89	22,17
n-C ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₇ ON ₃	207	85°	83		Calc. 63,74	8,27	20,27
						Tr. 64,26	8,25	20,50
C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₃ ON ₃	227	163°	70	(2)	Calc. 68,70	5,77	18,49
						Tr. 68,69	5,88	18,40
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₁₄ H ₁₅ ON ₃	241	136°	90	(3)			
n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₇ H ₂₉ ON ₃	291	94°	86	(4)	Calc. 70,06	10,03	14,42
						Tr. 70,26	10,08	14,65

(1) Réaction effectuée avec une solution benzénique contenant 25 % d'amine.

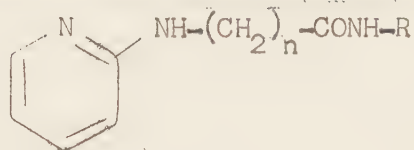
(2) Produit cristallisé dans de l'éthanol.

(3) Produit précédemment décrit (10).

(4) Produit cristallisé dans de l'éther de pétrole.

Tableau III

Amides monosubstitués de l'acide (pyridyl-2 amino)-3 propionique



[XIII, n=2]

R	Formule brute	M.	F	Rdt % rapporté à l'ester	Ob-ser-va-tions	Analyses		
						C	H	N
n-C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₇ ON ₃	207,3	106°	62	(1)	Calc. 63,74	8,27	20,27
						Tr. 63,44	8,17	20,22
n-C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₉ ON ₃	221,3	86°	75		Calc. 65,12	8,65	18,99
						Tr. 64,93	8,32	19,01
C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₅ ON ₃	241	145°	94	(2)	Calc. 69,62	6,27	17,42
						Tr. 69,77	6,25	17,80
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₁₅ H ₁₇ ON ₃	255,3	127°	92		Calc. 70,56	6,71	16,46
						Tr. 70,47	6,80	16,59
n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₈ H ₃₁ ON ₃	305,5	80°	96		Calc. 70,77	10,23	13,76
						Tr. 70,73	10,33	13,89
n-C ₁₀ H ₂₁	C ₂₂ H ₃₅ O ₅ N ₃	421,5	110°		(3)	Calc. 62,58	8,37	9,97
						Tr. 62,74	8,33	10,14

(1) Produit cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther.

(2) Produit cristallisé dans de l'éthanol.

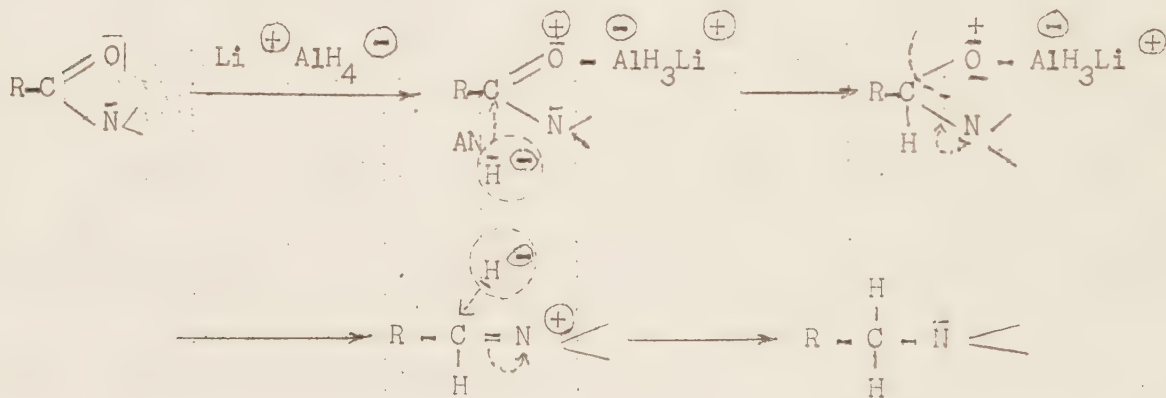
(3) Maléate de la base F = 80°.

Chapitre V

REDUCTION DES AMIDES MONOSUBSTITUES

La réduction des amides monosubstitués des acides pyridyl-2 amino-acétique et (pyridyl-2 amino)-3 propionique [XIII, n=1 et 2], par l'hydrure de lithium aluminium, au sein du tétrahydrofurane, nous a conduits, comme il était attendu, aux diamines bisecondaires correspondantes [II, n=1 et 2]. L'isolement de ces diamines n'a présenté aucune difficulté particulière, et, dans la majorité des cas, les rendements ont été très acceptables.

On sait que, selon le schéma classique, la réduction des amides consomme deux ions hydrure :



Comme, par ailleurs, les groupes fonctionnels amide monosubstitué et amine secondaire des composés [XIII] renferment chacun un atome d'hydrogène mobile, il faut, au total, mettre en oeuvre des quantités équimoléculaires d'hydrure de lithium aluminium et d'amide [XIII]. En fait, nous avons systématiquement utilisé un excès de 50 % d'agent réducteur, par rapport à la quantité théoriquement requise.

Les diamines bisecondaires [II, n=1 et 2] sont, dans leur grande majorité, des huiles qui ne cristallisent pas. Un dosage volumétrique, en présence d'un indicateur tel que le rouge de méthyle, permet de vérifier leur

caractère dibasique. Les sels (chlorhydrates, bromhydrates, p-toluène sulfonates, maléates) sont bien cristallisés, stables et en général non hygroscopiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réduction des amides [XIII, n=1 et 2].

Un procédé identique ayant été utilisé pour la réduction de tous les amides [XIII], nous indiquons ci-dessous un mode opératoire général.

Dans un ballon de 500 ml équipé avec un agitateur mécanique étanche et un réfrigérant relié à une garde à chlorure de calcium, on place 150 ml de tétrahydrofurane anhydre et 5,7 g (0,15 mole.) d'hydrure double de lithium aluminium. Dans cette solution sont jetés, par petites portions, en agitant, 0,1 mole d'amide [XIII] séché sous vide phosphorique et finement pulvérisé. L'élévation de température est modérée par refroidissement dans un bain d'eau. Quand la réaction exothermique est terminée, le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. L'excès d'hydrure et le complexe sont décomposés vers 0° par addition ménagée, sous agitation, de 11 ml d'eau dilués dans 50 ml de tétrahydrofurane. Après un repos de 12 h à la température ambiante, le précipité est essoré et lavé à quatre reprises avec un peu de tétrahydrofurane. Le filtrat, évaporé à sec sous pression réduite, donne un "produit brut [A]" huileux, de couleur jaunâtre et d'odeur aminée, qui est purifié par distillation ou par cristallisation d'un sel. Dans certains cas, la distillation permet d'obtenir l'amine-base à l'état cristallisé. Les rendements s'échelonnent d'ordinaire entre 70 et 90 % ; ils paraissent un peu plus élevés pour les dérivés appartenant à la série [II, n=1] que pour les dérivés de la série homologue supérieure [II, n=2].

Nous mentionnons ci-après les diamines bisecondaires [II, n=1 et 2] ainsi obtenues et les constantes des sels qui ont été préparés. Bien entendu, tous les rendements dont nous faisons état sont calculés par rapport à l'amide de départ.

1°- Dérivés de la N-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1]

Di p-toluènesulfonate de la N-méthyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1,
 $R = CH_3]$, 2 $p-CH_3-C_6H_4-SO_3H$.

Le "produit brut [A]" est additionné d'une quantité équimoléculaire d'acide p-toluènesulfonique dissous dans un peu d'eau. Après lavage à l'éther, la solution aqueuse du p-toluènesulfonate est évaporée à sec, sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par cristallisation dans de l'éthanol. Rdt = 88 %. Cristaux blancs F = 128°.

Analyse $C_{22}H_{29}O_6S_2N_3$ = Calc. % : C 53,33 H 5,90 N 8,48
 Tr. : 53,20 6,16 8,36

Dichlorhydrate de la N-éthyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1,
 $R = C_2H_5]$, 2 HCl.

Le "produit brut [A]" est traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique environ 2 N jusqu'à pH 2. Après lavage à l'éther, la solution acide du chlorhydrate est évaporée sous pression réduite jusqu'à sécheresse. Le résidu huileux cristallise après quelques jours de conservation sous pression réduite dans un exsiccateur contenant de l'anhydride phosphorique et des pastilles de soude. Le chlorhydrate est purifié par cristallisation dans de l'éthanol. Rdt = 86 %. Cristaux blancs, F = 131°.

Analyse $C_9H_{17}N_3Cl_2$ = Calc. % : C 45,38 H 7,14 N 17,65
 Tr. : 45,42 7,24 17,52

Dibromhydrate de la N-éthyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1, R = n-
 $C_3H_7]$, 2 HBr.

Est préparé comme le dichlorhydrate de [II, n=1, R = C_2H_5] à partir du "produit brut [A]" et d'une solution aqueuse environ 2 N d'acide bromhydrique. Rdt = 77 %. Cristaux blancs, hygroscopiques, F = 164° (éthanol).

Analyse $C_{10}H_{19}N_3Br_2$ = Calc. % : C 35,19 H 5,57 N 12,31
 Tr. : 35,13 5,56 12,27

Di p-toluènesulfonate de la N-butyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1, R = n-C₄H₉], 2 p-CH₃-C₆H₄-SO₃H.

Est préparé comme le di p-toluènesulfonate de [II, n=1, R = CH₃].

Rdt = 86 %. Cristaux blancs, F = 144° (éthanol).

Analyse C₂₅H₃₅O₆S₂N₃ = Calc. % : C 55,86 H 6,56 N 7,82

Tr. : 55,82 6,51 7,79

N-phényl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1, R = C₆H₅].

La distillation du "produit brut [A]" fournit 67 % d'une huile

Eb_{0,3} = 182° qui cristallise par refroidissement. Cristaux blancs, F = 58° (éther).

Analyse C₁₃H₁₅N₃ = Calc. % : C 73,21 H 7,09 N 19,70

Tr. : 72,88 6,91 19,93

Di p-toluènesulfonate de la N-benzyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1, R = C₆H₅CH₂], 2 p-CH₃-C₆H₄-SO₃H.

Est préparé comme le di p-toluènesulfonate de [II, n=1, R = CH₃];

Rdt = 83 %. Cristaux blancs, F = 185° (éthanol).

Analyse C₂₈H₃₃O₆S₂N₃ = Calc. % : C 58,83 H 5,82 N 7,35

Tr. : 58,68 5,88 7,30

N-décyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine [II, n=1, R = n-C₁₀H₂₁].

Le "produit brut [A]" est un solide cristallisé. Il est purifié par cristallisation dans de l'éther de pétrole. Rdt = 96 %. Cristaux blancs, F = 45°.

Analyse C₁₇H₃₁N₃ = Calc. % : C 73,59 H 11,26 N 15,15

Tr. : 73,28 10,99 15,20

2° - Dérivés de la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [II, n=2]

Dimaléate de la N-propyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [II, n=2, R = n-C₃H₇], 2 HOOC-CH=CH-COOH.

Le "produit brut [A]" est neutralisé, en solution alcoolique, par mélange avec une solution alcoolique de deux équivalents moléculaires d'acide

maléique. Les cristaux blancs obtenus par concentration du solvant sont purifiés par cristallisation dans de l'éthanol. Rdt = 70 %, F = 142°.

Analyse $C_{19}H_{27}O_8N_3$ = Calc. % : C 53,64 H 6,40 N 19,88
Tr. : 53,46 6,69 10,05

Dimaléate de la N-butyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [II, n=2, R = $n-C_4H_9$], 2 $HOOC-CH=CH-COOH$.

Est préparé comme le maléate précédent. Rdt = 75 %. Cristaux blancs, F = 154° (éthanol).

Analyse $C_{20}H_{29}O_8N_3$ = Calc. % : C 54,66 H 6,65 N 9,56
Tr. : 54,67 6,71 9,65

Dimaléate de la N-phényl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [II, n=2, R = C_6H_5], 2 $HOOC-CH=CH-COOH$.

La distillation du "produit brut [A]" fournit 76 % d'une huile $Eb_{0,4} = 188-192^\circ$ qui est transformée en maléate selon le procédé décrit pour [II, n=2, R = $n-C_3H_7$]. Cristaux blancs, F = 125° (éthanol).

Analyse $C_{22}H_{25}O_8N_3$ = Calc. % : C 57,51 H 5,48 N 9,15
Tr. : 57,47 5,52 9,24

Dimaléate de la N-benzyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [II, n=2, R = $C_6H_5CH_2$], 2 $HOOC-CH=CH-COOH$.

Est préparé comme le maléate de [II, n=2, R = $n-C_3H_7$]; Rdt = 67 %
Cristaux blancs, F = 181° (éthanol).

Analyse $C_{23}H_{27}O_8N_3$ = Calc. % : C 58,34 H 5,75 N 8,88
Tr. : 58,47 5,77 8,95

Dimaléate de la N-décyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 [II, n=2, R = $n-C_{10}H_{21}$], 2 $HOOC-CH=CH-COOH$.

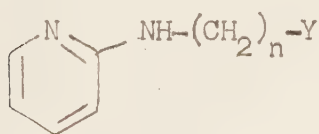
Par distillation du "produit brut [A]", sont obtenus 62 % d'une huile $Eb_{0,1} = 175-180^\circ$ qui est neutralisée par l'acide maléique selon le procédé indiqué pour [II, n=2, R = $n-C_3H_7$]. Cristaux blancs, F = 154° (éthanol).

Analyse $C_{26}H_{41}O_8N_3$ = Calc. % : C 59,64 H 7,89 N 8,03
Tr. : 59,55 7,84 8,05

Deuxième Partie

(PYRIDYL-2 AMINO)-3 THIOPROPIONAMIDE ET DERIVES

L'importance prise en chimiothérapie antituberculeuse par les dérivés organiques du soufre nous a amené à compléter nos précédentes investigations sur les diamines de formule générale [Ia, $n=1$ et 2] par une étude des thioamides [Ib] comportant le même thème structural.



[Ia] $Y = CH_2NH_2, CH_2NH-R$

[Ib] $Y = CSNH_2, CSNH-R$



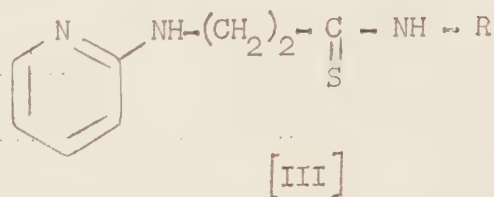
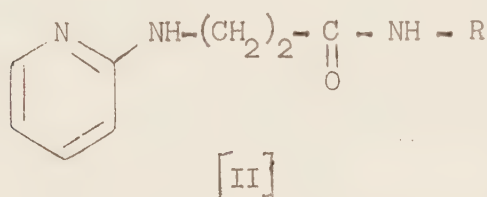
Notre travail a été limité aux dérivés [Ib] de la série ($n=2$).

Après avoir présenté succinctement les procédés de synthèse mis en oeuvre, nous décrirons la préparation du (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [Ib, $n=2$, $Y = CSNH_2$], puis celles des thioamides N-substitués correspondants [Ib, $n=2$, $Y = CSNH-R$ et $CSN<[]>$].

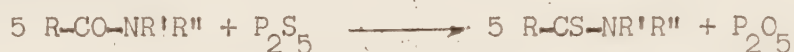
- - - - -

Les méthodes de préparation des thioamides sont nombreuses et font appel à des composés porteurs de groupes fonctionnels variés, ainsi qu'en témoignent les revues de CHABRIER et RENARD (25), de HURD et DELAMATER (26) et le récent ouvrage de REID (27).

De prime abord, il nous a paru naturel de considérer que le procédé le plus simple, pour obtenir le (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [III, R = H] et ses dérivés N-substitués [III, R = alcoyl, benzyl ou phényl], serait la sulfuration des amides correspondants [II], composés dont nous avons déjà effectué la préparation (Première partie, chapitre IV) :



La conversion des amides en thioamides s'effectue classiquement sous l'influence du pentasulfure de phosphore ; cette réaction se développe selon l'équation :



Elle peut être réalisée dans des conditions expérimentales assez diverses : fusion du mélange des réactifs (avec addition éventuelle de sulfure de potassium) ou chauffage à reflux dans un solvant anhydre.

Nous avons choisi le mode opératoire de KLINGSBERG et PAPA (28) utilisant la pyridine comme solvant, sans toutefois porter le mélange réactionnel jusqu'à l'ébullition. Les essais de sulfuration que nous avons effectués avec le (pyridyl-2 amino)-3 propionanilide [II, R = C₆H₅] ont abouti à des résultats négatifs. Ces échecs ne nous ont pas encouragé à reprendre la réaction avec d'autres amides [II] ni dans d'autres conditions opératoires.

Nous avons alors eu recours à deux autres méthodes de préparation :

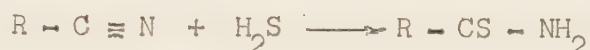
- l'addition de l'hydrogène sulfuré sur le (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile
- l'action des amines primaires ou secondaires sur le thioamide [III, R = H] issu de la précédente addition.

Les résultats obtenus par ces deux procédés seront respectivement présentés dans les deux prochains chapitres.

Chapitre I

PREPARATION DU (PYRIDYL-2 AMINO)-3 THIOPROPIONAMIDE A PARTIR DU (PYRIDYL-2 AMINO)-3 PROPIONITRILE

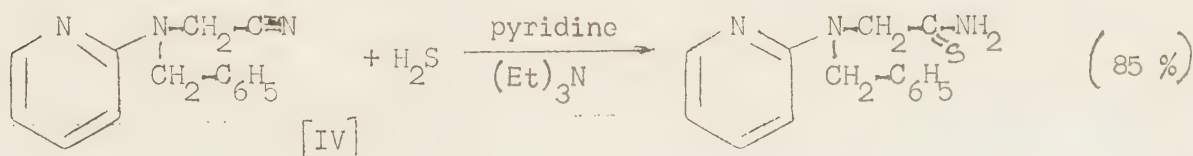
L'addition de l'hydrogène sulfuré sur la triple liaison des nitriles constitue l'une des meilleures méthodes de synthèse des thioamides :

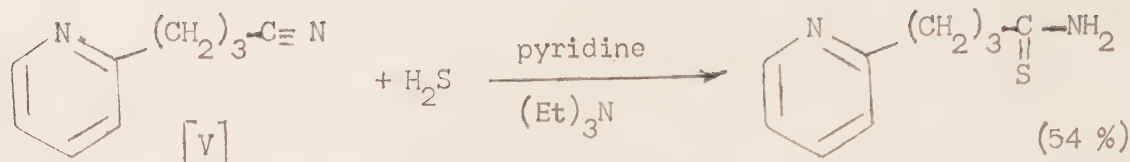


Un mode opératoire particulièrement commode, dû à FAIRFULL et coll. (29), consiste à saturer d'hydrogène sulfuré une solution pyridinique du nitrile en présence de triéthylamine. La réaction se produit sans difficulté à la température et à la pression ordinaires avec les nitriles aromatiques ; par contre, elle est paresseuse avec le cyanure de benzyle et devient pratiquement inapplicable, à cause de sa lenteur, dans le cas des nitriles aliphatiques.

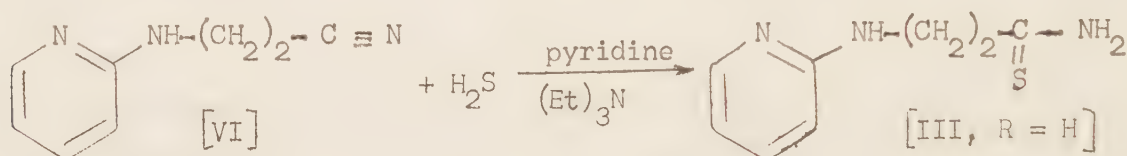
L'addition de H_2S sur ces derniers composés requiert classiquement un chauffage sous pression en milieu alcoolique, en présence de catalyseurs tels que les sulfhydrates alcalins, les sulfures d'ammonium ou de diméthylammonium (30).

Deux exceptions toutefois ont retenu notre attention : le mode opératoire de FAIRFULL permet l'obtention du [N-benzyl N-(pyridyl-2) amino] thioacétamide (12) et celle du (pyridyl-2)-4 thiobutyramide (31), à partir des nitriles correspondants [IV] et [V] :



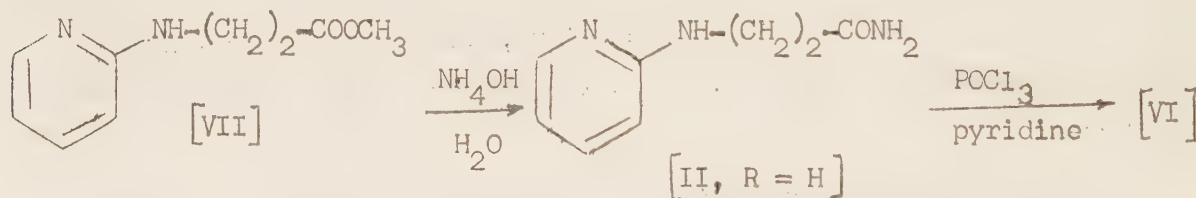


Nous avons pensé qu'il pourrait en aller de même avec le (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile [VI], en raison de son analogie structurale avec les nitriles [IV] et [V] :



L'expérience a vérifié cette hypothèse ; nos prévisions ont même été dépassées puisque nous avons obtenu le thioamide [III, R = H] avec un rendement supérieur à 90 %. Il est possible que l'activation du groupement fonctionnel des composés [IV], [V] et [VI] soit liée à l'effet de champ exercé sur le groupe nitrile par le noyau pyridinique.

La facilité de la synthèse du thioamide [III, R = H] nous a incités à améliorer le mode d'obtention du nitrile de départ [VI] ; la séquence des réactions schématisée dans la première partie (tableau I, p. 27) a été abandonnée au profit d'une autre, plus directe, indiquée ci-dessous :



Ce nouveau procédé présente l'avantage d'utiliser une matière première d'accès très commode (+).

(+) Le mode opératoire utilisé pour préparer l'ester [VIII] est indiqué, p. 39.

PARTIE EXPERIMENTALE1°) Préparation des matières premières.(Pyridyl-2 amino)-3 propionamide [II, R = H].

450 g (0,46 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionate de méthyle [VII] (cf.: p. 39) finement pulvérisé sont jetés dans 850 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %. La suspension est agitée en tiédissant légèrement au bain-marie jusqu'à dissolution de l'ester. Après refroidissement, la solution de couleur noire est saturée d'ammoniac puis abandonnée au repos à la température ordinaire pendant environ une semaine. L'amide [II, R = H] se dépose sous forme de gros cristaux presque incolores qui sont récoltés par essorage et lavés avec un peu d'ammoniaque ; poids = 116 g ; F = 121°. La concentration des eaux-mères sous pression réduite fournit un second jet de produit restant légèrement jaune après lavage au chloroforme ; poids = 253 g ; F = 119°. Cette seconde portion d'amide est suffisamment pure pour être utilisée sans autre purification lors de la déshydratation en nitrile [VI]. Rdt global = 89 %.

(Pyridyl-2 amino)-3 propionitrile [VI].

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium, sont introduits 100 ml de pyridine anhydre et 90 g (0,546 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionamide [II, R = H] séché sous vide phosphorique et pulvérisé. La suspension d'amide est additionnée de 42 g (0,13 mole) d'oxychlorure de phosphore, versé par petites portions sous agitation selon le mode opératoire de LUSINCHI (32). La température s'élève rapidement jusque vers 120° tandis que la phase solide disparaît. Lorsque la réaction exothermique est terminée, la solution devenue visqueuse est chauffée à 110-120° pendant 50 mn. Après refroidissement, elle est versée peu à peu dans 800 ml environ d'une solution saturée de carbonate disodique. Le mélange fortement alcalin est essoré pour éliminer un précipité minéral et le filtrat est épuisé avec du chloroforme (6 x 200 ml environ). Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium puis évaporés au bain-marie sous pression réduite. L'huile résiduelle, de couleur brun-rouge, cristallise partiellement malgré la présence d'un peu de pyridine. Soumise à une distillation fractionnée, elle fournit 59 g de (pyridyl-2

amino)-3 propionitrile pur, huile jaune pâle $E_b_{0,1} = 134-137^\circ$, cristallisant entièrement par refroidissement ; $F = 37-38^\circ$. Rdt = 75 %. Les cristaux deviennent tout à fait incolores après cristallisation dans de l'éther, mais sans changement du point de fusion.

Analyse $C_8H_9N_3 = \text{Calc. \%} : C \ 65,28 \quad H \ 6,16 \quad N \ 28,55$
 Tr. $\quad \quad 64,73 \quad \quad 6,33 \quad \quad 28,65$

Picrate, $F = 193^\circ$ (eau).

Analyse $C_{14}H_{12}O_7N_6 = \text{Calc. \%} : C \ 44,68 \quad H \ 3,21 \quad N \ 22,34$
 Tr. $\quad \quad 44,85 \quad \quad 3,03 \quad \quad 22,24$

Le point de fusion de ce picrate n'est pas déprimé par mélange avec le picrate du nitrile préparé par déshydratation du (pyridyl-2 amino)-3 propionaldoxime, selon le procédé schématisé p. 27.

2°) Essai de sulfuration du (pyridyl-2 amino)-3 propionanilide.

Dans un ballon à trois cols équipé avec un agitateur étanche, un thermomètre et une garde à chlorure de calcium, 5,784 g (0,0254 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionanilide [II, $R = C_6H_5$] sont dissous en tiédissant dans 60 ml de pyridine anhydre. A cette solution, refroidie vers 20° , sont ajoutés par petites portions en agitant 6,5 g (0,029 mole) de pentasulfure de phosphore ; le mélange donne une solution limpide ; la température s'élève à 35° puis s'abaisse. L'agitation est poursuivie pendant 30 mn à la température ambiante (un précipité jaune orangé se sépare peu à peu) puis pendant 1 h 15 mn à 75° (le précipité se dissout progressivement). Après refroidissement, le produit de la réaction est versé dans 400 ml d'eau glacée et la solution est alcalinisée par addition de 250 ml d'une solution saturée de carbonate disodique. L'huile qui se sépare est extraite à plusieurs reprises avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés sur sulfate de sodium et les solvants (chloroforme, pyridine) éliminés le plus possible par chauffage vers 40° sous pression réduite. Par refroidissement, l'huile résiduelle se prend en une masse d'aspect cristallin. Ce produit, un peu gommeux, n'a pu être purifié de façon satisfaisante par cristallisation.

Analyse $C_{14}H_{15}N_3S = \text{Calc. \%} : C \ 65,37 \quad H \ 5,83 \quad N \ 16,34 \quad S \ 12,45$
 Tr. $\quad \quad 63,41 \quad \quad 5,83 \quad \quad 15,15 \quad \quad 13,57$

3°) (Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [III, R = H]

40 g (0,272 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile sont dissous dans 22 ml de pyridine anhydre. Après addition de 27,5 g (0,272 mole) de triéthylamine anhydre, la solution est traitée par un courant d'hydrogène sulfuré sec, pendant 16 h, à la température ambiante. Le mélange se colore en brun-rouge tandis que le thioamide cristallise peu à peu. Le produit de la réaction est versé dans 1 l d'eau glacée ; le précipité est essoré, lavé à l'eau glacée et séché. Poids = 46,3 g ; Rdt = 94 % ; cristaux jaune pâle, F = 127-128°, solubles dans le sulfure de carbone, le tétrachlorure de carbone, l'alcool et l'acétone, mais très peu solubles dans l'eau, même à chaud. Après cristallisation dans de l'alcool, puis dans de l'acétone, le thioamide [III, R = H] est pur et fond à 130°.

Analyse $C_8H_{11}N_3S$ = Calc. % : C 53,03 H 6,12 N 23,19 S 17,66
52,76 5,93 23,06 17,60

Chapitre II

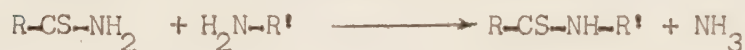
PREPARATION DES THIOAMIDES N-SUBSTITUES DERIVES DU (PYRIDYL-2 AMINO)-3 THIOPROPIONAMIDE

Nos précédents résultats permettaient d'envisager deux voies d'accès aux dérivés N-substitués du (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide :

- l'addition de l'hydrogène sulfuré sur le nitrile [VI] en présence d'une amine primaire, selon le schéma :

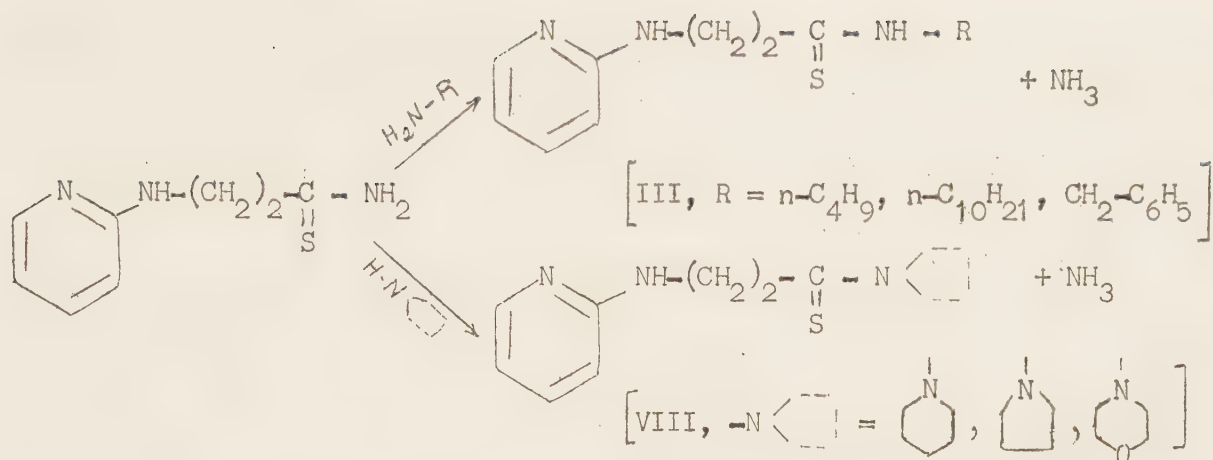


- l'action des amines primaires ou secondaires sur le thioamide non substitué [III, R = H] , selon le schéma :



Les deux méthodes de synthèse ci-dessus indiquées n'ont jusqu'à présent connu que peu d'applications. La première, brevetée par HANFORD en 1938, requiert un chauffage assez prolongé en tube scellé : 8 h à 100° pour la préparation de thioamides tels que le N-dodécyl thiobenzamide (33) ou le N-β-hydroxyéthyl thiolauramide (34). La seconde, découverte par WALLACH en 1891 (35), et reprise, notamment par SCHLATTER (36), est de mise en oeuvre plus facile puisqu'elle s'accomplit en quelques heures à la pression ordinaire, vers 60-80°.

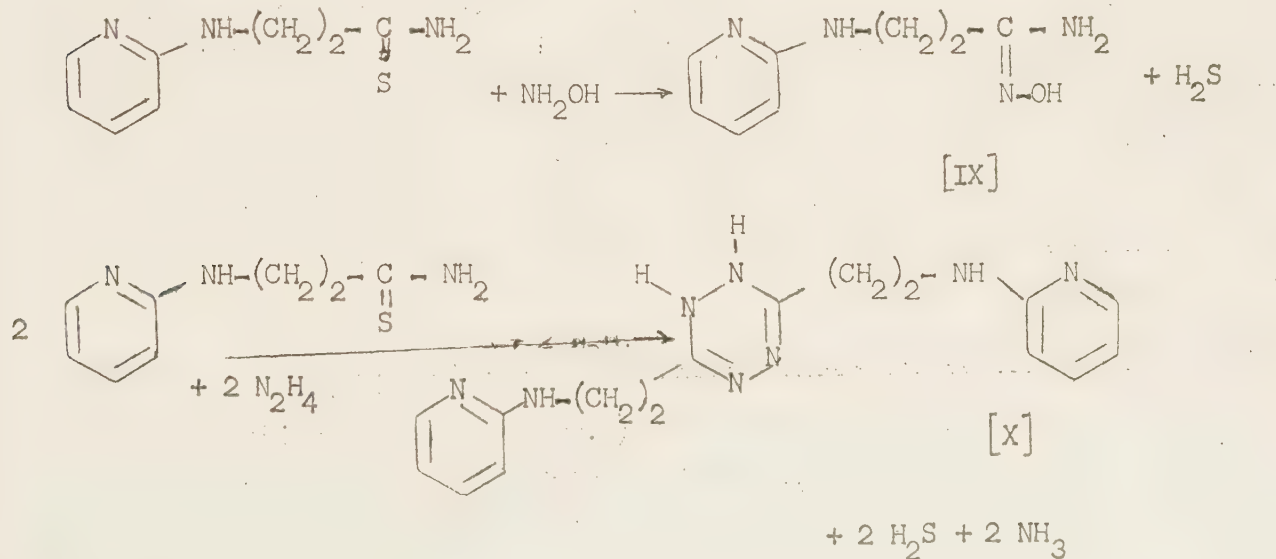
La simplicité du mode opératoire et la commodité de l'obtention du thioamide de départ [III, R = H] nous ont amené à choisir la réaction de WALLACH. En opposant au (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide diverses amines primaires aliphatiques et diverses amines secondaires alicycliques, nous avons pu constater que cette réaction fournit avec des rendements satisfaisants les thioamides N-monosubstitués [III, R = alcoyl, aralcoyl] et N,N-disubstitués [VIII] attendus :



Nous avons suivi un mode opératoire analogue à celui utilisé par SCHLATTER pour préparer le N-benzylthioacétamide (chauffage de l'amine avec le thioamide sans solvant vers 80°) mais la durée de la réaction a été portée de 1h 15 mn à 4-6 h.

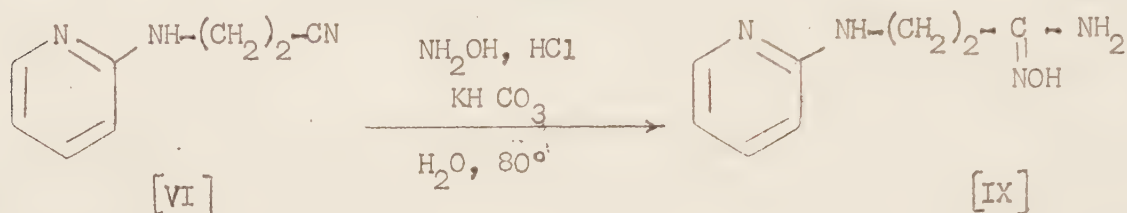
Les thioamides N-substitués obtenus sont des solides blancs, bien cristallisés. Ils présentent une solubilité plus grande et des points de fusion plus bas que ceux du thioamide de départ [III, R = H].

L'action de l'hydroxylamine et de l'hydrate d'hydrazine en solution alcoolique sur le (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [III, R = H] a conduit, comme on pouvait s'y attendre (37)(38), à l'amidoxime [IX] et à la dihydrotétrazine [X].



Ces deux réactions se traduisent par un dégagement immédiat d'hydrogène sulfuré dès la température ordinaire (différence avec la réaction de WALLACH).

L'amidoxime [IX] a également été préparée par action de l'hydroxylamine sur le nitrile [VI], selon un procédé analogue à celui de TIEMANN et KRUGER (39a), (39b) :



PARTIE EXPERIMENTALE

1°) Synthèse des thioamides N-substitués.

Méthode générale de préparation.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, le (pyridyl-2 amino)-3 thio-
propionamide [III, R = H] est chauffé à 70-80° pendant 3 à 6 h en présence d'un
ou deux équivalents moléculaires d'une amine primaire (aliphatique ou arylalipha-
tique) ou d'une amine secondaire alicyclique. La dissolution du thioamide non
substitué dans l'amine est en général rapide et s'accompagne d'une forte libéra-
tion d'ammoniac. Vers la fin du chauffage, un dégagement d'hydrogène sulfuré
tend à remplacer celui de l'ammoniac. L'excès d'amine est alors éliminé par dis-
tillation sous pression réduite. Le résidu huileux de thioamide N-substitué
cristallise spontanément ou après purification. Les rendements, en produit pur,
s'échelonnent entre 70 et 90 %, exception faite pour la [(pyridyl-2 amino)-3
thiopropionyl]-4 morpholine dont la synthèse paraît concurrencée par des réac-
tions secondaires.

N-butyl(pyridyl-2 amino)-3 thio- propionamide [III, R = n-C₄H₉]

A été préparé à partir de 9 g (0,05 mole) de thioamide non substi-
tué [III, R = H] et de 7,3 g (0,1 mole) de butylamine anhydre. Après 3 h. de
chauffage entre 80 et 90°, l'excès de butylamine est évaporé au bain-marie sous
pression réduite. Par lavage à l'éther, le résidu fournit une masse cristalline,

F = 74°, qui est purifiée par cristallisation dans de l'acétate d'éthyle.

Rdt = 83 %. Cristaux blancs, F = 80°.

Analyse $C_{12}H_{19}N_3S$ = Calc. % : C 60,73 H 8,07 N 17,71 S 13,49

Tr. : 60,94 8,06 17,81 13,19

N-benzyl (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [III, R = $CH_2-C_6H_5$]

9 g (0,05 mole) de thioamide non substitué [III, R = H] sont mélangés à 5,35 g (0,05 mole) de benzylamine anhydre. La dissolution du thioamide dans l'amine est totale dès la température ambiante et se produit avec un fort dégagement d'ammoniac. Après 4 h de chauffage à 70-80°, la benzylamine n'ayant pas réagi est éliminée à 130° sous 15 mm. Le résidu se prend en masse après refroidissement. Il est purifié par cristallisation dans de l'acétate d'éthyle. Rdt = 72 %. Cristaux blancs, F = 85°, se colorant en brun sous l'action de la chaleur.

Analyse $C_{15}H_{17}N_3S$ = Calc. % : C 66,40 H 6,32 N 15,49 S 11,79

Tr. : 66,67 6,47 15,51 11,62

N-décyl (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [III, R = $n-C_{10}H_{21}$]

A été obtenu à partir de 10,5 g (0,058 mole) de thioamide [III, R = H] et de 9,42 g (0,06 mole) de décylamine. Après un chauffage de 6 h à 70-80°, le mélange est additionné de 70 ml d'acétone. Il se forme un précipité qui est éliminé par filtration. La solution acétonique est fortement concentrée et ensuite conservée plusieurs jours au réfrigérateur. Elle se prend en une masse solide qui est essorée et purifiée par cristallisation dans de l'hexane puis dans de l'éther. Rdt = 82 %. Cristaux blancs, F = 81°.

Analyse $C_{18}H_{31}N_3S$ = Calc. % : C 67,25 H 9,72 N 13,07 S 9,95

Tr. : 67,45 9,78 12,94 9,89

[(Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionyl]-1 pyrrolidine [VIII, $-N<\square = -N<\square$].

A été préparé à partir de 7,24 g (0,04 mole) de thioamide [III, R = H] et de 5,68 g (0,08 mole) de pyrrolidine anhydre. Après un chauffage de 6 h à 70-80°, l'excès de pyrrolidine est éliminé au bain-marie sous pression

réduite. Le thioamide substitué cristallise immédiatement ; il est purifié par cristallisation dans de l'acétone. Rdt = 84 %. Cristaux blancs, F = 109°.

Analyse $C_{12}H_{17}N_3S$ = Calc. % : C 61,25 H 7,28 N 17,86 S 13,60
 Tr. : 61,44 7,24 17,97 13,72

[(Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionyl]-4 pipéridine [VIII - R < ] = -N < ].

Un mélange de 10,5 g (0,058 mole) de thioamide [III, R = H] et de 10,2 g (0,12 mole) de pipéridine anhydre est chauffé pendant 5 h entre 80 et 90°. Après distillation de l'excès de pipéridine par chauffage au bain-marie sous pression réduite, le résidu huileux ne tarde pas à se prendre en masse. Il est purifié par cristallisation dans de l'éthanol. Rdt = 93 %.

Cristaux blancs, F = 89°.

Analyse $C_{13}H_{19}N_3S$ = Calc. % : C 62,62 H 7,68 N 16,86 S = 12,84
 Tr. : 62,52 7,51 16,74 12,93

[(Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionyl]-4 morpholine [VIII, -N < ] = -N < ].

A été préparée à partir de 10,5 g (0,058 mole) de thioamide [III, R = H] et de 9,24 g (0,12 mole) de morpholine anhydre. Le mélange est chauffé 4 h à 70-80° puis l'excès de morpholine est éliminé au bain-marie sous pression réduite. L'huile brune résiduelle est reprise par 70 ml d'acétone, sans chauffer ; cette opération permet de séparer environ 6 g d'un produit soufré insoluble, parfois huileux, parfois cristallisé (F = 140-141°, éthanol) qui n'a pas été identifié. La solution acétonique est concentrée puis conservée plusieurs jours au réfrigérateur. Elle fournit 7,34 g de cristaux qui sont purifiés par cristallisation dans un mélange alcool-acétone. Ce composé (poids = 6,84 g, F = 94°) est le thioamide cherché. Rdt = 47 %.

Analyse $C_{12}H_{17}ON_3S$ = Calc. % : C 57,35 H 6,82 N 16,72 S 12,74
 Tr. : 57,62 6,85 16,62 12,98

2°) Réactions du (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide avec l'hydrate d'hydrazine et avec l'hydroxylamine.

Bis [(pyridyl-2 amino)-2 éthyl-1]-3,6 dihydro-1,2 tétrazine-1,2,4,5 [X].

Un mélange de 3 g (0,0166 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide [III, R = H], de 2,76 g (0,083 mole) d'hydrazine hydratée à 98 %

et de 40 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 4 h. Le dégagement d'hydrogène sulfuré et d'ammoniac, intense au début du chauffage, devient très faible vers la fin. L'alcool et l'excès d'hydrazine sont éliminés par évaporation sous pression réduite, puis le résidu solide est cristallisé dans de l'éthanol. Cristaux blancs, F = 164°. Rdt = 80 %.

Analyse	$C_{16}H_{20}N_8$	= Calc. % :	C 59,24	H 6,21	N 34,55
	Tr:	:	59,42	6,11	34,75

(Pyridyl-2 amino)-3 propionamidoxime [IX].

Une solution de 1,5 g (0,0083 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 thio-propionamide [III, R = H] dans 15 ml d'éthanol est additionnée d'une solution de 1,15 g (0,0163 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,66 g (0,0166 mole) de carbonate monopotassique dans 5 ml d'eau. On observe un fort dégagement d'hydrogène sulfuré. Le mélange est chauffé vers 70° pendant 1 h, puis l'éthanol est éliminé sous pression réduite au bain-marie. Le résidu, repris par un peu de lessive de soude diluée, est extrait à plusieurs reprises avec du chloroforme. Les solutions chloroformiques, séchées sur sulfate de sodium, sont évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu, purifié par cristallisation dans de l'acétone, fournit 1,21 g d'amidoxime [IX], cristaux blancs F = 89°. Rdt = 80 %. Ce composé ne présente pas de dépression de son point de fusion en mélange avec l'amidoxime préparée à partir du nitrile [VI], selon le mode opératoire indiqué ci-dessous.

3°) Préparation de l'amidoxime [IX] à partir du nitrile [VI].

7,21 (0,049 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile sont dissous dans 50 ml d'eau. A cette solution sont ajoutés 3,4 g (0,049 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 4,9g (0,049 mole) de carbonate monopotassique dissous dans 50 ml d'eau. Le mélange est abandonné 1 h; à la température ambiante puis est chauffé à reflux pendant 3 h. On observe la séparation de deux phases non miscibles. Après élimination des deux tiers de l'eau sous pression réduite, le produit de la réaction est soigneusement épuisé avec du chloroforme (5 ou 6 extractions sont nécessaires, en raison de la faible solubilité de l'amidoxime).

Les solutions chloroformiques, séchées sur sulfate de sodium, sont évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux ne tarde pas à cristalliser.

Poids = 7,4 g ; Rdt = 84 %. L'amidoxime est purifiée par cristallisation dans du chloroforme, puis dans de l'acétone ; cristaux blancs F = 89°.

Analyse $C_8H_{12}ON_4$ = Calc. % : C 53,32 H 6,71 N 31,09

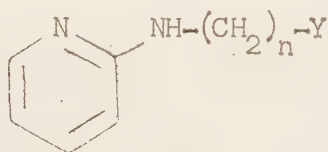
Tr. : 53,32 6,86 31,09

— = — = —

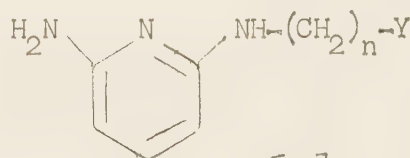
Troisième Partie

N-(AMINO-6 PYRIDYL-2) β -ALANINE ET COMPOSES APPARENTES

L'hypothèse de travail qui nous^a amené à étendre le domaine de nos investigations sur les dérivés pyridiniques de formule générale [I, n=2] aux composés de structure analogue [II, n=2] a été exposée dans l'introduction. Elle constitue le point de départ de recherches systématiques entreprises par une équipe de notre Laboratoire (17a) sur les diamino-2,6 pyridines [II].



[I]



[II]

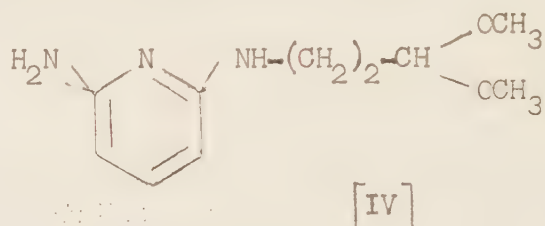
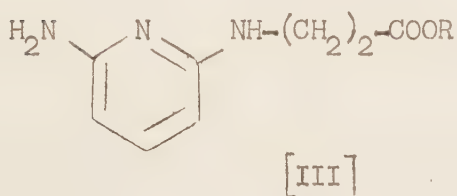
("Y" étant un groupement fonctionnel tel que COOH, COOR, CH₂OH ...).

Les travaux récemment effectués en série (n=1) ont prouvé que l'introduction du groupe fonctionnel amine primaire en position 6 de l'hétérocycle peut avoir une répercussion importante sur l'activité tuberculostatique ; ainsi, l'[(amino-6 pyridyl-2) amino]-2 acétaldoxime [II, n=1, Y = CH=N-OH] inhibe in vitro la croissance du bacille tuberculeux à une concentration sept fois moindre que celle de l'oxime [I, n=1, Y = CH=N-OH] dépourvue du substituant en 6.

Cette constatation ouvre des perspectives chimiothérapiques intéressantes sur la série, jusqu'ici inconnue, des diamino-2,6 pyridines homologues [II, n=2] ; on pourrait notamment s'attendre à retrouver dans la famille des diaminopyridines [II] l'accentuation considérable des propriétés

tuberculostatiques mise en évidence en passant de la N-(pyridyl-2) éthylène-diamine [I, $n=1$, $Y = CH_2NH_2$] à la propylène-diamine homologue [I, $n=2$, $Y = CH_2NH_2$] (2).

Notre travail de synthèse a été axé sur la préparation de la N-(amino-6 pyridyl-2) β -cyanine [III, $R = H$] et sur celle de quelques dérivés satellites résultant, soit de l'acylation du groupe fonctionnel amine primaire, soit de la transformation du carboxyle en groupes ester ou alcool.



A cette fin, nous avons essayé d'appliquer à la diamino-2,6 pyridine la séquence des réactions schématisée dans le tableau I de la première partie (p. 27). Cette méthode ne nous a pas permis de dépasser le stade de l'amino-acétal [IV].

Entre temps, la condensation de la diamino-2,6 pyridine avec l'acrylate d'éthyle nous conduisit au but fixé par une voie qui se révéla moins aléatoire et plus directe.

Les résultats obtenus feront l'objet des trois prochains chapitres, où seront décrites respectivement :

- la préparation et les propriétés de l'aminoacétal [IV];
- la préparation et les propriétés de l'aminoester [III, $R = C_2H_5$] et de ses dérivés ;
- la démonstration de la structure [III].

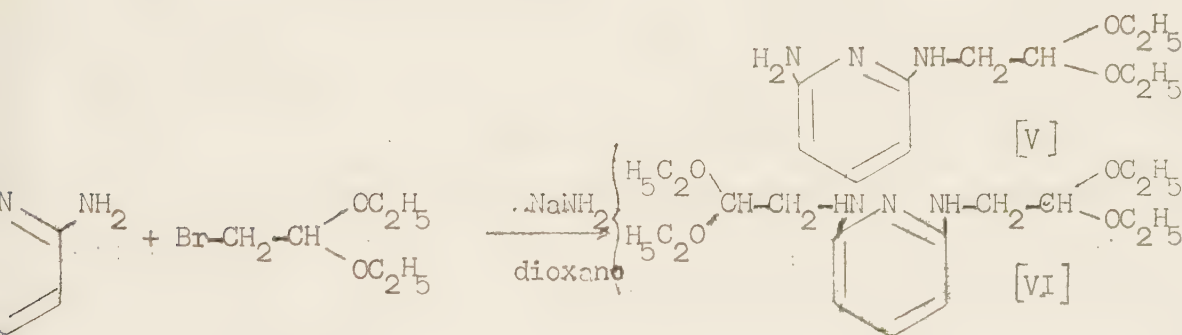
- - - - -

Chapitre I

PREPARATION ET PROPRIETES DE L'ACETAL DIMETHYLIQUE DE L'[(AMINO-6
PYRIDYL-2) AMINO]-3 PROPANAL [IV]

① Préparation.

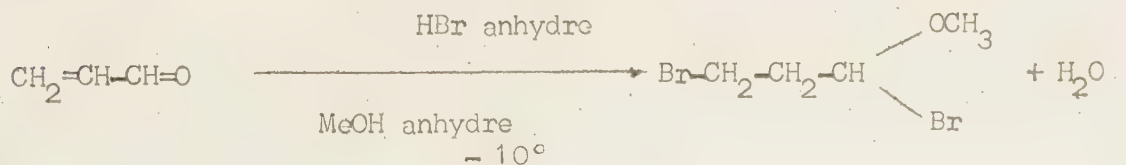
Les recherches poursuivies récemment au Laboratoire de Pharmacie Chimique (17a) ont établi que l'alcoylation de la diamino-2,6 pyridine sodée par le bromacétal fournit simultanément et avec un rendement satisfaisant, les aminoacétals [V] et [VI]:

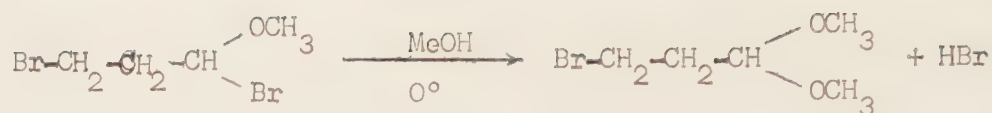


Nous avons pensé qu'il en irait de même avec l'acétal β -halogéné homologue supérieur.

Les réactions que nous avons effectuées se résument comme suit :

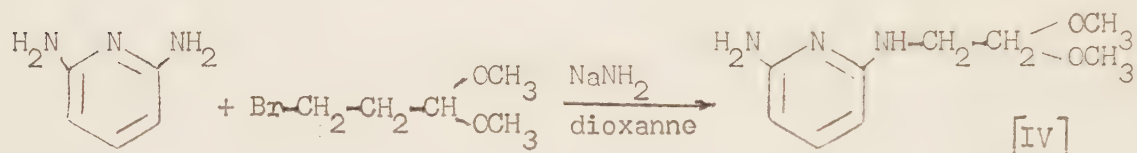
a) L'acétal diméthylque du β -bromopropanal a été obtenu d'après le procédé de PINEAU (40) à partir de l'acroléine, du méthanol et de l'acide bromhydrique anhydre. Le dibromo-1,3 méthoxy-1 propane formé dans un premier stade est transformé en acétal sous l'influence d'un excès de méthanol anhydre, d'après le schéma :





L'acétal β -bromé, de conservation précaire, a été utilisé immédiatement après son obtention.

b) La condensation avec la diamine-2,6 pyridine a été réalisée avec des proportions équimoléculaires des réactifs, dans le dioxanne anhydre, en chauffant à reflux, selon le mode opératoire mis au point en série homologue inférieure (17a) :



A l'encontre de ce qui avait été observé avec le bromacétal, le produit de la réaction n'a donné, par fractionnement sous pression réduite, qu'un rendement médiocre en aminoacétal [IV], sans pour autant nous permettre d'obtenir le dérivé disubstitué homologue de l'acétal [VI].

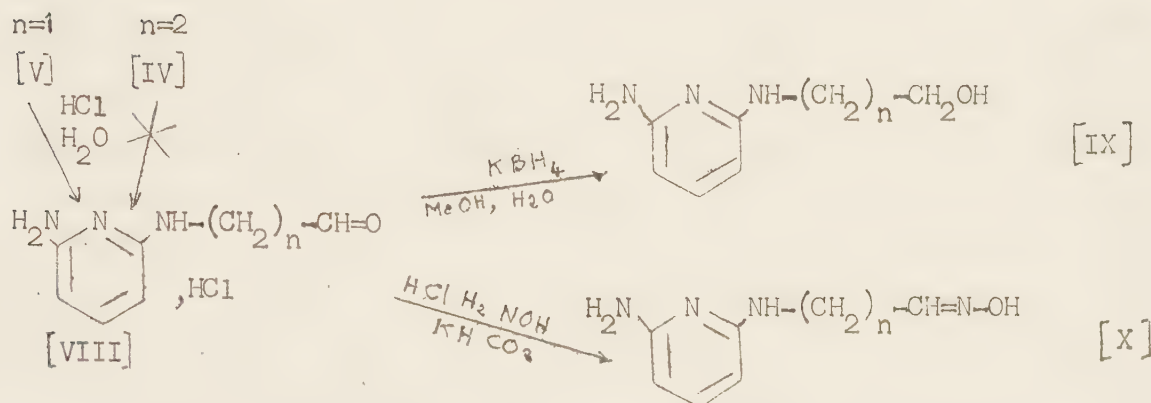
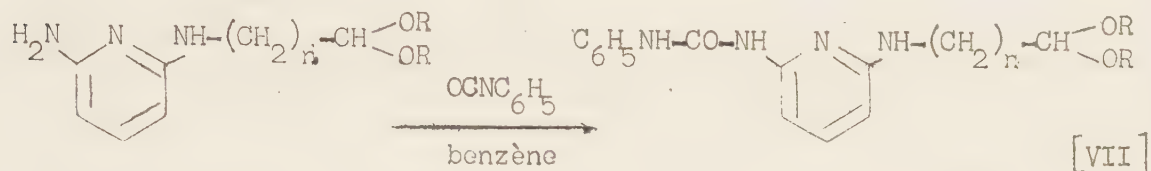
En conclusion, nous pouvons dire que, du point de vue préparatif, les condensations de la diamino-2,6 pyridine avec le bromacétal et le β -bromopropionacétal présentent un intérêt fort inégal.

② Propriétés.

Les propriétés chimiques des groupes amine primaire de l'aminoacétal [IV] se sont révélées analogues à celles déjà connues de l'aminoacétal [V]. L'isocyanate de phényle fournit dans les deux cas des phénylurées bien cristallisées [VII, n=1 et 2].

Toutefois, une différence remarquable est apparue lors de l'hydrolyse des groupes acétal. On sait que l'aminoacétal [V] donne, par hydrolyse ménagée dans de l'acide chlorhydrique dilué, l'aminoaldéhyde correspondant [VIII, n=1] ; celui-ci, malgré sa fragilité, peut être transformé presque quantitativement en alcool [IX, n=1] ou en oxime [X, n=1] (17a). Traité dans les mêmes

conditions par les mêmes réactifs, l'aminoacétal [IV] ne nous a pas permis d'obtenir les dérivés [IX, n=2] et [X, n=2] attendus, mais a fournir des substances cristallines blanches, à point de fusion élevé, dont nous n'avons pas poursuivi l'étude.



PARTIE EXPERIMENTALE (+)

[(Amino-6 pyridyl-2) amino]-3 diméthoxy-1,1 propane [IV]

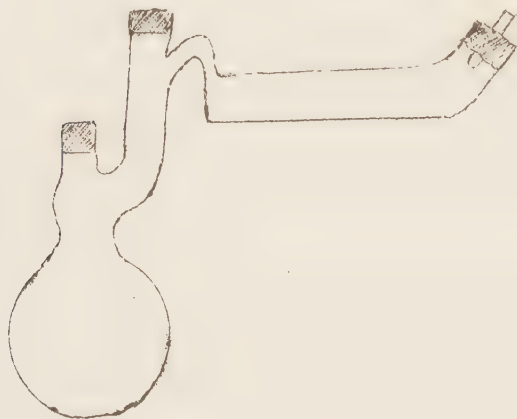
Dans un ballon à trois cols, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium et d'un thermomètre, 61,7 g (0,57 mole) de diamino-2,6 pyridine sont dissous par chauffage vers 60° dans 125 ml de dioxanne anhydre. Quand la température s'est abaissée à 40°, la solution est additionnée en une fois de 103 g (0,56 mole) de diméthoxy-1,1 bromo-3 propane. A ce mélange sont ajoutés par petites fractions et sous agitation énergique, 26,75 g (0,62 mole) d'amidure de sodium finement pulvérisé (produit commercial à 90 %) ; l'amidure est introduit à une vitesse telle que la température ne dépasse pas 55°. Lorsque la réaction est calmée, le mélange de couleur très noire est chauffé doucement à reflux. Le chauffage et l'agitation sont poursuivis pendant 16 h.

Après élimination de la majeure partie du dioxanne au bain-marie sous pression réduite, le produit de la réaction est repris par 200 ml d'eau, puis

(+) Les modes opératoires relatifs à la préparation de l'aminoacétal [IV] et de ses dérivés sont calqués sur ceux précédemment mis au point en série homologue inférieure.

extrait avec de l'acétate d'éthyle. La coloration très noire des phases aqueuses et organique rend leur séparation délicate, au moins pour les premières extractions ; l'interphase est appréciée par le mode d'écoulement différent de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Les solutions organiques sont séchées sur sulfate de sodium ; après élimination du solvant, l'huile résiduelle noire est distillée sous vide sous atmosphère d'azote. Le fractionnement est réalisé en deux opérations :

1°) La première distillation est effectuée dans un ballon de Claisen



modifié pour la distillation des solides à point de fusion élevé (schéma ci-contre), afin d'éviter l'obturation des parties froides de l'appareil par la diamino-2,6 pyridine ($F = 122^\circ$) qui passe en tête. Le distillat est recueilli entre 120 et 180° sous $0,05$ mm, sans interruption du vide. Le récepteur horizontal est maintenu froid, par arrosage avec un jet d'eau. En fin d'opération, il contient deux phases :

- un solide blanc-jaunâtre, adhérent aux parois. Poids brut = 38g. Cette fraction a été identifiée comme étant la diamino-2,6 pyridine de départ, $F = 122^\circ$ (benzène).
- une phase huileuse qui est versée dans un ballon à colonne de Vigreux. Une distillation sous atmosphère d'azote permet de séparer deux fractions principales. La première $Eb_{0,015} = 130-140^\circ$ contient surtout de la diamino-2,6 pyridine ; poids = 7 g. L'aminoacétal [IV] se trouve dans une seconde fraction, $Eb_{0,015} = 145-147^\circ$, poids = 7,8 g ; Rdt = 7 %. C'est une huile visqueuse de couleur jaune-clair, pouvant cristalliser par conservation sous azote au réfrigérateur ; $F = 33^\circ$. Le produit s'altère à l'air et à la lumière en prenant une teinte rouge, puis noire.

Analyse $C_{10}H_{17}O_2N_3$ = Calc. % : C 56,85 H 8,11 O 15,15 N 19,89
 Tr. 56,97 8,31 15,00 19,67

N-[(diméthoxy-3,3 propylamino)-2 pyridyl-6]N-phényl urée [VII n=2]

Une solution de 1,583 g (0,015 mole) d'isocyanate de phényle dans 15 ml de benzène anhydre est ajoutée en refroidissant à une solution de 2,813 g (0,0148 mole) d'aminoacétal [IV] dans 15 ml de benzène anhydre. La phénylurée est essorée après 12 h de contact à froid ; poids = 4,090 g (93 %). Après cristallisation dans de l'éthanol, le produit est pur et fond à 142°.

Analyse $C_{17}H_{22}O_3N_4$ = Calc. % : C 61,80 H 6,71 N 16,96
Tr. : 61,87 6,87 16,92

Essai d'obtention de 1'[(amino-6 pyridyl-2) amino]-3 propionaldoxime [X, n=2].

1,2 g (0,0057 mole) d'aminoacétal [IV] sont dissous dans 11,4 ml (0,0114 mole) d'acide chlorhydrique N. La solution est chauffée progressivement au bain-marie, de sorte que la température s'élève en 3 mn à 60° et atteint 80° à la 5ème minute. La température de 80° est maintenue pendant 7 mn puis est ramenée rapidement aux environs de 30° par refroidissement dans un bain de glace. La solution limpide est additionnée de 0,514 g (0,0074 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acidité est neutralisée par 1,88 g (0,018 mole) de carbonate monopotassique. Le précipité qui apparaît à ce stade est redissous en ajoutant un peu de méthanol. Après un repos d'environ 4 h à la température ambiante, le solvant est éliminé, en partie, sous pression réduite. Le produit qui se dépose est essoré (poids = 0,72 g) et purifié par cristallisation dans de l'éthanol aqueux. C'est une poudre microcristalline blanche, de point de fusion élevé. L'analyse ne correspond pas à celle attendue pour l'oxime [X, n = 2].

Analyse : Calc. % pour $C_8H_{12}ON_4$: C 53,32 H 6,71 N 31,09
Tr. : 57,30 6,33 15,87

Essai d'obtention de 1'[(amino-6 pyridyl-2) amino]-3 propanol [IX, n=2].

1,2 g (0,0057 mole) d'aminoacétal [IV] sont hydrolysés comme ci-dessus puis l'acidité est neutralisée par 1,14 g (0,0114 mole) de carbonate monopotassique. Le précipité blanc qui apparaît au cours de la neutralisation est dissous par addition d'un peu de méthanol. A la solution limpide sont ajoutés par petites portions 3 g (0,057 mole) de borohydrure de potassium. Après

un repos de 12 h à la température ambiante, le méthanol est en partie éliminé sous pression réduite. Le résidu, repris par un peu d'eau, est extrait avec du chloroforme. La solution chloroformique, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite, laisse un résidu cristallin blanc de point de fusion supérieur à 300°.

- - - - -

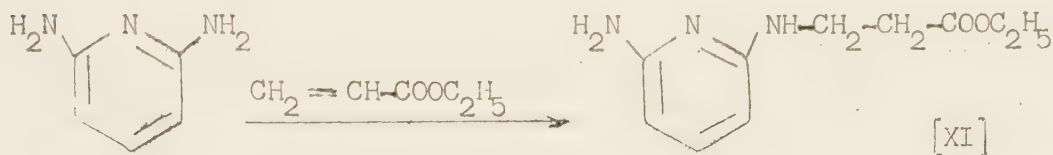
Chapitre II

CONDENSATION DE LA DIAMINO-2,6 PYRIDINE AVEC L'ACRYLATE D'ETHYLE. PROPRIETES DE L'ESTER ETHYLIQUE DE LA N-(AMINO-6 PYRIDYL-2) β -ALANINE.

La médiocrité des rendements fournis par la condensation de la diamino-2,6 pyridine avec l'acétal diméthylque du β -bromopropanal et l'échec des tentatives de passage de l'aminooacétal [IV] à l'aminooxime [X, n=2] nous ont fait abandonner notre idée première d'arriver à la N-(amino-6 pyridyl-2) β -alanine [III, R=H] par une voie calquée sur celle ayant conduit P. REYNAUD et coll. à la N-(pyridyl-2) β -alanine (Première Partie, tableau I, p. 27).

Il importait de trouver un autre procédé de synthèse.

Très précocement, notre attention fut attirée par les résultats de LAPPIN sur la condensation de l'amino-2 pyridine avec les esters acryliques (cf.: Première Partie, p.30). Nous avons pu constater que l'extension de cette condensation à la diamino-2,6 pyridine constitue la méthode de choix pour parvenir aux esters de la N-(amino-6 pyridyl-2) β -alanine.



Dans le prochain chapitre, nous établirons de façon rigoureuse l'exactitude de la formule [XI]. Avant d'aborder ce problème, il nous a paru nécessaire :

- de rappeler succinctement les travaux antérieurs sur les réactions de l'amino-2 pyridine avec les dérivés acryliques, pour avoir une idée du comportement éventuel de la diamino-2,6 pyridine dans les mêmes réactions.

- d'exposer nos résultats concernant la condensation de la diamino-2,6 pyridine avec l'acrylate d'éthyle.
- d'indiquer les principales propriétés physico-chimiques de l'aminoc ester issu de cette condensation.

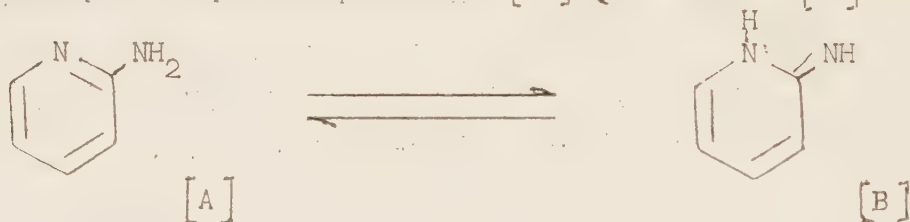
① Données bibliographiques sur les réactions de l' amino-2 pyridine avec les composés acryliques.

Les dérivés acryliques réagissent classiquement avec les amines primaires ou secondaires selon le schéma général d'une réaction de MICHAEL :



(Y = COOH, COOR, CN, etc...)

Dans le cas de l' amino-2 pyridine, deux séries de composés peuvent, a priori, prendre naissance au cours de l'addition, celle-ci étant susceptible d'intéresser les atomes d'azote nucléaire ou juxtanucléaire de l'amine. Depuis TCHITCHIBABIN (4), on sait, en effet, que la chimie de l' amino-2 pyridine est caractérisée par une prototropie amine [A] $\rightleftharpoons$ imine [B] :



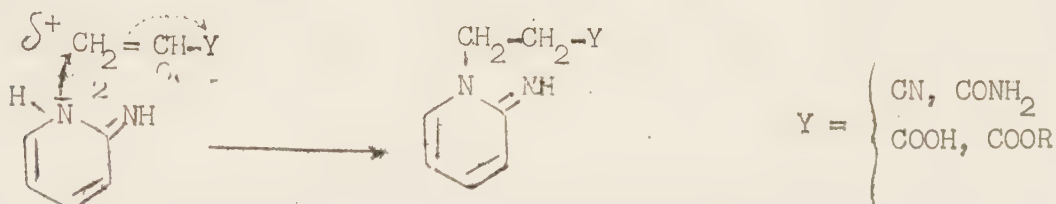
Avec les composés acryliques, ce sont les dérivés du type pyrido-nimine [B] qui, les premiers, furent mis en évidence.

Dès 1952, ADAMS et PACHTER (41) signalèrent qu'en l'absence de solvant l'acide acrylique réagit avec l' amino-2 pyridine en donnant la N-(amino-2 pyridyl-1) β -alanine (sous forme de zwitterion) [XII], l'acrylate d'éthyle conduisant, dans les mêmes conditions, à la dihydro-3,4 2 H-pyrido [1,2-a] pyrimidinone-2 [XV]:

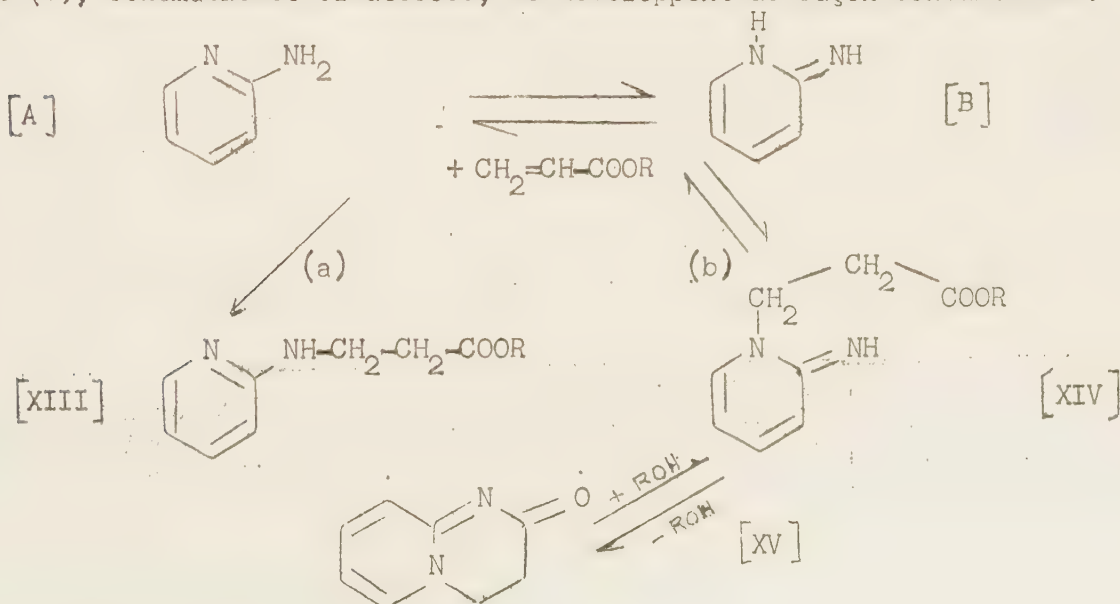


Plus récemment, BUTSKUS, DENYS et RAGOTENE (42) ont effectué en milieu aqueux une étude systématique des réactions de l'2-amino-pyridine avec l'acide acrylique, l'acrylonitrile, l'acrylamide et les acrylates de méthyle et d'éthyle. Quel que soit le réactif, le seul produit de condensation a été le zwitterion [XII].

Sur la foi de ces résultats, nous pourrions considérer comme règle que l'addition fait intervenir en premier lieu une attaque de l'atome de carbone β du dérivé acrylique par l'atome d'azote nucléaire de l'2-amino-pyridine, d'après le schéma :



Depuis les travaux de LAPPIN (15), il est reconnu que cette règle peut se trouver en défaut. En reprenant la préparation de la dihydropyrido-pyrimidinone [XV] selon le mode opératoire de ADAMS et PACHTER, LAPPIN isola dans les eaux-mères du produit cyclisé une quantité presque égale de (pyridyl-2 amino)-3 propionate d'éthyle [XIII]. Il s'ensuit que l'addition des esters acryliques est susceptible de porter simultanément sur les formes tautomères [A] et [B] de l'2-amino-pyridine. En d'autres termes, les deux réactions (a) et (b), schématisées ci-dessous, se développent de façon concurrente :



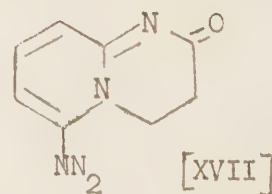
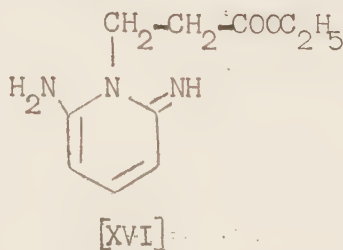
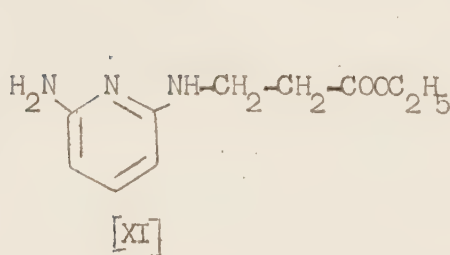
LAPPIN remarqua d'autre part que la prolongation de la durée de la réaction convertit le dérivé cyclique [XV] dont la formation est réversible, en ester [XIII] obtenu plus lentement, mais de façon irréversible (+).

(2) Condensation de la diamino-2,6 pyridine avec l'acrylate d'éthyle.

Nous avons effectué cette condensation selon un mode opératoire analogue à celui de ADAMS et PACHTER (42), en portant à 120° pendant 30 h un mélange, en proportions équimoléculaires des deux réactifs, stabilisé par une petite quantité d'hydroquinone.

Sur la base des travaux relatifs à l'1-amino-2 pyridine, nous pouvons de façon toute formelle envisager la formation des trois dérivés "monosubstitués" suivants :

- 1'[(amino-6 pyridyl-2) amino]-3 propionate d'éthyle [XI].
- 1'(amino-6 imino-2 pyridyl-1)-3 propionate d'éthyle [XVI].
- 1'amino-6 dihydro-3,4 2H-pyrido [1,2-a] pyrimidinone-2 [XVII].



Or, dans les conditions de nos expériences, nous n'avons jamais observé la séparation d'un produit cristallisé au sein du mélange réactionnel.

(+) La production de l'ester [XIII] se trouve considérablement accélérée lorsque la solvolysé de la dihydropyridopyrimidinone [XV] est conduite en présence d'un excès d'alcool bouillant. On a vu (p. 30) l'importance pratique de cette propriété.

Une telle observation n'apparaît pas compatible avec l'éventualité de la formation de la dihydro-pyridopyrimidinone [XVII] qui, par analogie avec la dihydropyridopyrimidinone [XV], doit présenter une faible solubilité et un point de fusion assez élevé.

En revanche, le fractionnement du produit de la réaction nous a permis d'isoler un composé cristallisé $Eb_{0,05} = 160-170^\circ$, $F = 43^\circ$, assez proche par ses caractères physiques des aminoacétals [IV] et [V]. L'analyse élémentaire de cette nouvelle substance est en accord avec la formule brute $C_{10}H_{15}O_2N_3$ qui elle-même correspond aux aminoesters isomères [XI] et [XVI]. Le rendement de la condensation calculé à partir de la diamino-2,6 pyridine se situe aux environs de 50 %.

(3) Propriétés physicochimiques du composé $C_{10}H_{15}O_2N_3$, issu de la précédente condensation.

Pour préciser la structure de ce composé, nous avons examiné successivement ses caractères spectraux (IR, RMN) et ses propriétés chimiques.

a) Propriétés spectrales.

La spectrographie IR permet de mettre en évidence les groupes fonctionnels ester (1 bande à 1737 cm^{-1}) et amine (5 bandes entre 3505 et 3195 cm^{-1}).

La spectrographie de RMN met en évidence un couplage $NH-CH_2$. Cette constatation conduit à préférer la formule [XI] (qui présente l'enchaînement $NH-CH_2$) à la formule [XVI] (dans laquelle le CH_2 est relié à un atome d'azote tertiaire).

b) Propriétés chimiques.

Le comportement chimique du composé $C_{10}H_{15}O_2N_3$ s'accorde bien avec les résultats de l'étude spectrale. Nous présentons ci-dessous quelques réactions typiques des groupes fonctionnels amine et ester.

(1) Le groupe amine est facilement mis en évidence par acylation. Celle-ci se produit à la température ambiante sous l'influence

de réactifs tels que les chlorures d'acide ou l'isocyanate de phényle. Les amides et la phénylurée ainsi obtenus résultent probablement de l'acylation du groupe amine primaire, étant donné l'inertie des alcoylamine-2 pyridines dans les conditions opératoires utilisées. Toutefois, cet argument ne permet pas de rejeter l'éventualité d'une acylation portant sur le groupe imine de la structure hypothétique [XVI].

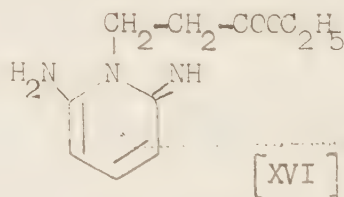
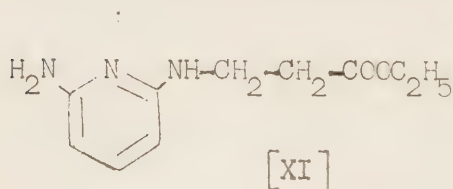
(2) Le groupe ester peut être caractérisé par ses réactions d'hydrolyse ou de réduction.

L'hydrolyse, effectuée très simplement par chauffage modéré en milieu acide sulfurique N, fournit l'acide correspondant avec un rendement presque quantitatif.

La réduction en alcool a été un peu plus délicate à réaliser, par suite de la fragilité de la molécule vis-à-vis de l'hydrure de lithium aluminium ; diverses tentatives effectuées avec LiAlH_4 ont été négatives. Nous avons dû recourir à un agent réducteur plus doux : le borohydrure de lithium. L'emploi de ce dernier réactif dans le tétrahydrofurane, selon PAUL et JOSEPH (43), a permis d'obtenir l'aminolcool attendu avec un rendement acceptable.

- - - - -

Les précédents résultats chimiques n'ajoutent rien aux informations obtenues par l'analyse élémentaire et la spectrographie IR. Ils ne permettent pas de choisir entre les deux formules possibles [XI] et [XVI].



Ainsi que nous l'avons déjà mentionné, l'étude des spectres de RMN est plus instructive puisqu'elle conduit à considérer la structure [XI] comme la plus plausible.

La préférence que nous donnons à la formule [XI] se trouve renforcée par deux arguments d'ordre chimique.

Le premier est fondé sur l'aptitude très inégale à la cyclisation que présentent les aminoesters isomères [XIII] et [XIV] (voir p. 84) : seul [XIV] forme aisément une dihydropyridopyrimidinone. Par analogie, on doit s'attendre à ce que l'aminoester de structure [XVI] soit précurseur de la dihydropyridopyrimidinone [XVII] (formules, p. 85). Or l'expérience prouve qu'à la température élevée requise pour la distillation de l'aminoester $C_{10}H_{15}O_2N_3$, une telle cyclisation ne se produit pas. Cette constatation n'est guère compatible avec la structure [XVI] mais s'accorde bien avec la structure [XI].

Un second argument militant en faveur de la structure [XI] réside dans l'inertie de l'atome d'azote hétérocyclique de la diamino-2,6 pyridine. Il est en effet frappant de constater que l'introduction d'un groupe amine primaire en position 6 d'une amino-2 pyridine interdit nombre de réactions faisant intervenir l'atome d'azote du noyau, comme la synthèse des amino-5 imidazo [1,2-a] pyridines (44) et des amino-6 pyrido [1,2-a] pyrimidinones (45).

Les arguments ci-dessus invoqués forment un ensemble cohérent, mais encore insuffisant pour établir de façon rigoureuse la validité de la structure [XI]. L'exactitude de cette formule sera démontrée dans le prochain chapitre.

PARTIE EXPERIMENTALE (+)

[(Amino-6 pyridyl-2) amino]-3 propionate d'éthyle [XI]

Dans un ballon équipé avec un réfrigérant, un mélange de 60 g (0,55 mole) de diamino-2,6 pyridine, 60,6 g (0,605 mole) d'acrylate d'éthyle et 1 g d'hydroquinone est chauffé à 120° pendant 30 h. La diaminopyridine se dissout complètement au cours de la première heure de chauffage ; aucune cristallisation ne se produit par la suite. Après refroidissement, l'excès d'acrylate d'éthyle est évaporé au bain-marie sous pression réduite. L'huile rési-

(+) Nous tenons ici pour acquise l'exactitude de la structure [XI], et partant, celle des dérivés de l'aminoester.

duelle noire est distillée sous 0,05 mm sous azote. Le fractionnement est effectué en deux opérations comme celui de l'aminocétal [IV] :

a) La première distillation est effectuée dans un ballon de Claisen du type schématisé p. 79. Le distillat est recueilli entre 130-195° sous 0,05 mm, sans interruption du vide. En fin d'opération, le récepteur contient deux phases. La première est un solide blanc, adhérent aux parois ; poids = 21-22 g ; F = 122° (après cristallisation dans le benzène), non déprimé par mélange avec un échantillon de diamino-2,6 pyridine pur. La seconde est une huile jaune verdâtre, visqueuse.

b) La phase huileuse est versée dans un ballon à colonne de Vigreux. Une rectification soigneuse sous 0,05 mm permet de séparer quatre fractions principales :

- une fraction A, Eb_{0,05} = 130-150°, poids 16 à 18 g, cristallisée.
- une fraction B, Eb_{0,05} = 160-172°, huile jaune pâle, poids = 57 g.
- une fraction C, Eb_{0,05} = 180-200°, huile jaune, poids = 8 g.
- une fraction D, Eb_{0,05} = 200-250°, mélange d'huile et de cristaux, poids = 7g.

La fraction A est constituée principalement par de la diamino-2,6 pyridine ($F \sim 122^\circ$).

La fraction B est l'aininoester [XI] pratiquement pur. Elle cristallise par conservation au froid ou par amorçage. Après une cristallisation dans de l'éther, le produit devient parfaitement blanc et fond à 42-43°.

Analyse	$C_{10}H_{15}O_2N_3$	= Calc. % :	C 57,40	H 7,23	N 20,08
		Tr. :	57,34	7,60	20,09

La fraction C est restée incristallisable et n'a pas donné d'analyse correcte, bien que celle-ci se rapproche du diester symétrique $C_{15}H_{23}O_4N_2$.

DERIVES DE L'AMINOESTER [XI]

1°) Dérivés du groupe fonctionnel amine primaire.

Chlorhydrate d' [(acétamido-6 pyridyl-2) amino]-3 propionate d'éthyle.

Une solution de 2,09 g (0,01 mole) d'aminocœster [XI] dans 15 ml d'acétone anhydre est mélangée à une solution de 0,785 g (0,01 mole) de chlorure

d'acétylo dans 15 ml d'acétone anhydre. Le dérivé acétylé cristallise après 4 h de contact à la température ambiante. Après un repos de 24 h, les cristaux sont essorés puis cristallisés dans de l'éthanol. Rdt = 85 % ; F = 143°.

Analyse $C_{12}H_{18}O_3N_3Cl$ = Calc. % : C 50,08 H 6,26 N 14,61
 Tr. : 49,97 6,17 14,81

Chlorhydrate de [(benzamido-6 pyridyl-2) amino]-3 propionate d'éthyle.

Est préparé comme le dérivé acétylé à partir de 2 g (0,0096 mole) d'ainoester [XI], 1,350 g (0,0096 mole) de chlorure de benzoyle et 30 ml d'acétone anhydre. Rdt = 87 % ; F = 147°.

Analyse $C_{17}H_{20}O_3N_3Cl$ = Calc. % : C 58,36 H 5,72 N 12,02
 Tr. : 58,24 5,48 11,84

N-[(carbéthoxy-2 éthylamino) pyridyl-6] N'-phényl urée.

A une solution de 0,864 g (0,0041 mole) d'ainoester [XI] dans 15 ml de benzène anhydre sont ajoutés 0,490 g (0,0041 mole) d'isocyanate de phényle. La phénylurée ne tarde pas à cristalliser. Après un repos de 24 h, le produit est essoré puis cristallisé dans de l'éthanol. Rdt = 92 %. Aiguilles blanches, F = 140°.

Analyse $C_{17}H_{20}O_3N_4$ = Calc. % : C 62,18 H 6,14 N 17,06
 Tr. : 61,97 6,23 17,07

2°) Dérivés du groupe fonctionnel ester.

N-(amino-6 pyridyl-2) β -alanine [III, R = H]

1,748 g (0,0084 mole) d'ainoester [XI] sont chauffés 1 h au bain-marie avec 33,6 ml d'une solution N d'acide sulfurique. Après refroidissement, la solution est neutralisée exactement par addition de 3,36 g (0,00336 mole) de carbonate monopotassique. Le précipité blanc volumineux d'ainoacide est essoré, lavé à trois reprises avec un peu d'eau et séché sous vide. Rdt sensiblement quantitatif. Le produit, purifié par cristallisation dans un mélange acide acétique-éthanol, fond à 221°.

Analyse $C_8H_{11}O_2N_3$ = Calc. % : C 53,03 H 6,12 N 23,19
 Tr. : 53,03 6,43 23,27

Chlorhydrate de 1'[(amino-6 nvyridyl-2)amino]-3 propanol [IX, n=2]

a) Essai de réduction de 1'aminoc ester [XI] par 1'hydrure double de lithium et d'aluminium.

À une solution de 0,855 g (0,0255 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 30 ml de tétrahydrofuranne anhydre, sont ajoutés par petites portions, en refroidissant, 2,09 g (0,01 mole) d'aminoc ester [XI]. Le mélange est chauffé à l'ébullition à reflux pendant 1 h., puis est hydrolysé vers 0° par addition lente de la quantité calculée d'eau (1,63 ml). Après un repos de 12 h. à la température ambiante, le précipité est essoré et lavé à plusieurs reprises avec un peu de tétrahydrofuranne. Le filtrat, évaporé sous pression réduite, laisse 1,950 g d'une huile qui est transformée en chlorhydrate par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique environ 2N, jusqu'à pH 2. Après lavage à l'éther, la solution du chlorhydrate est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu, séché sous vide phosphorique, est une huile brune ne cristallisant pas.

Aucun produit défini n'a été obtenu lors d'un essai de réduction similaire, effectué à basse température (addition de 1'ester à une solution d'hydrure refroidie à 0° et hydrolyse après 1 h de contact à cette température).

b) Réduction de 1'aminoc ester [XI] par le borohydrure de lithium.

(1) Préparation du réactif.

Nous avons suivi le mode opératoire de R. PAUL et N. JOSEPH (43). Dans un ballon à 3 cols muni d'une garde à chlorure de calcium, d'un thermomètre et d'un agitateur, sont introduits 14g (0,26 mole) de borohydrure de potassium finement pulvérisé et 150 ml de tétrahydrofuranne anhydre. A cette suspension, sont ajoutés par petites fractions et en agitant 15,4 g de chlorure de lithium (préalablement pulvérisé et séché à l'étuve), la température étant maintenue au-dessous de 20° par refroidissement dans un bain d'eau. L'agitation

est poursuivie 8 h. après la fin de l'addition du chlorure de lithium, puis le mélange est laissé au repos. La solution claire est décantée et recueillie dans un récipient sec ; l'insoluble est épuisé par quatre fois 10 ml de tétrahydrofuranne anhydre ; ces extraits sont joints à la solution précédente. Sont ainsi obtenus 190 ml d'une solution contenant, en principe, 1,34 mole de borohydrure de lithium par litre.

(2) Réduction de l'ester.

A 150 ml de la solution précédente de borohydrure de lithium ($\sim 0,2$ mole) sont ajoutés par petites portions 8,74 g (0,042 mole) d'aminester [XI]. Le mélange est chauffé à l'ébullition à reflux pendant $2\text{ h } \frac{1}{2}$. Après refroidissement, le produit de la réaction est additionné de 20 ml d'eau puis est abandonné 12 h à la température ambiante. Le précipité est alors essoré et lavé à quatre reprises avec un peu de tétrahydrofuranne. Les filtrats, évaporés sous pression réduite, donnent 4,8 g d'une huile épaisse (Rdt brut = 70 %) qui est transformée en chlorhydrate selon le procédé indiqué p. 91. Le chlorhydrate cristallise après quelques jours de conservation sous pression réduite dans un exsiccateur contenant de l'anhydride phosphorique et des pastilles de soude. Il est purifié par cristallisation dans du butanol ou dans un mélange butanol-éther. Rdt = 66 % (calculé à partir de l'ester) ; F = 113°.

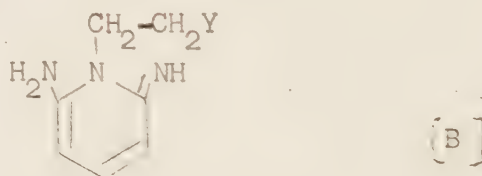
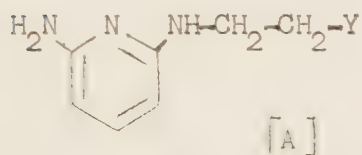
Analyse	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON}_3\text{Cl}$	= Calc. % :	C 47,18	H 6,88	N 20,64
	Tr.	:	47,41	7,09	20,67

- - - - -

Chapitre III

DEMONSTRATION CHIMIQUE DE LA STRUCTURE DE L'[(AMINO-6 PYRIDYL-2) AMINO]-3 PROPANOL

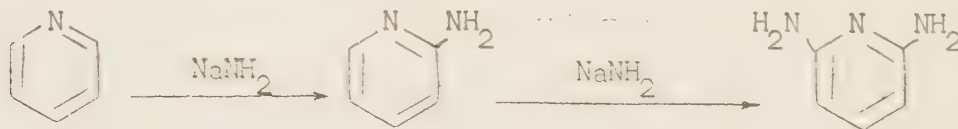
Pour choisir entre les deux formules générales [A] et [B] pouvant être attribuées à l'aminooester ($Y = \text{COOC}_2\text{H}_5$) et à ses dérivés, nous nous sommes proposé de déterminer, par un procédé de synthèse ou de dégradation non équivoque, la structure de l'aminoolcool ($Y = \text{CH}_2\text{OH}$).



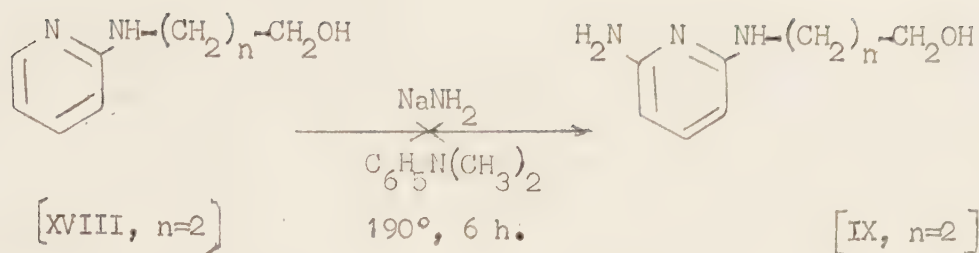
Ce dernier composé a été choisi, de préférence aux autres représentants de la série, en raison de sa moindre sensibilité aux agents chimiques.

① Essai de synthèse univoque de l'[(amino-6 pyridyl-2)
amino]-3 propanol [IX, n=2].

On sait depuis TCHITCHIBABIN (7) que l'amination des dérivés pyridiniques par les amidures alcalins se produit successivement en positions 2 et 6 de l'hétérocycle :



Nous pouvons penser que l'application de la réaction au (pyridyl-2 amino)-3 propanol [XVIII, n=2] nous permettrait d'obtenir le dérivé cherché [IX, n=2]. :

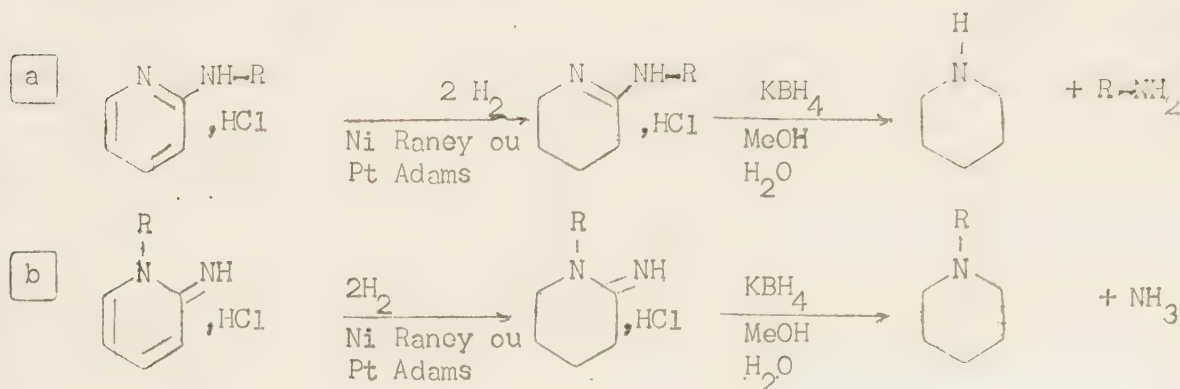


Les résultats de cette tentative d'amination ont été négatifs. Après avoir traité l'aminoolcool [XVIII, $n=2$] dans les conditions opératoires préconisées pour transformer l'amino-2 pyridine en diamino-2,6 pyridine, nous avons récupéré environ 80 % du composé de départ, sans obtenir trace du produit d'amination [IX, $n=2$].

Il est possible que notre échec soit lié au fait que les alcoylamino-2 pyridines, plus fortement basiques que l'amino-2 pyridine, exigent pour l'attaque nucléophile du noyau par l'ion amidure une température plus élevée que celle utilisée pour l'amino-2 pyridine.

② Dégradation de l'aminoolcool [A ou B, $Y = \text{CH}_2\text{OH}$].

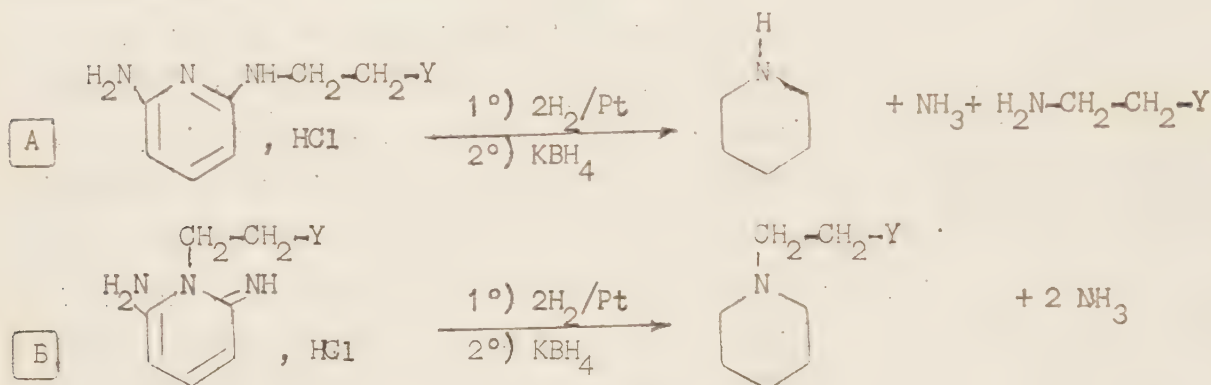
Parmi les différentes possibilités susceptibles d'être envisagées, il nous a paru indiqué de mettre à profit les résultats de travaux effectués récemment au Laboratoire de Pharmacie Chimique (17) sur l'hydrogénolyse des alcoylamino-2 pyridines (a) et des alcoyl-1 pyridonimines-2 (b). Le déroulement de cette dégradation est rapporté en bref dans le schéma ci-dessous :



On constate que l'identification des produits de perhydrogénation

(pipéridine + amine ou N-alcoylpipéridine + ammoniac) permet de démontrer sans ambiguïté la position du substituant "R" dans les deux isomères de départ.

En supposant que la précédente hydrogénolyse puisse être appliquée à l'aminoolcool [A ou B, $Y = CH_2OH$], les deux éventualités susceptibles d'être envisagées sont :



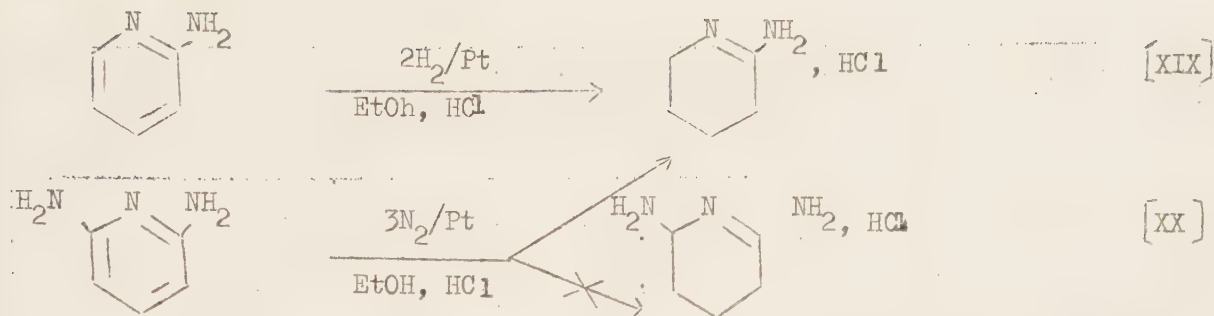
La mise en évidence :

- de pipéridine et d'amino-3 propanol
- ou de N-(γ -hydroxypropyl) piperidine

autoriserait la distinction entre deux structures annoncées [A] et [B].

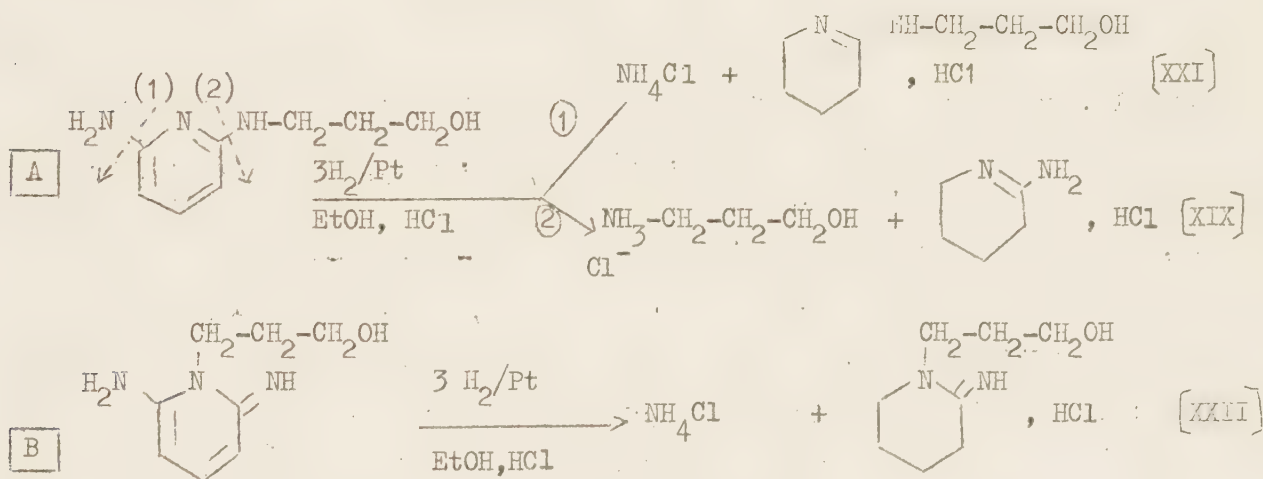
Partant de ces considérations, nous nous sommes proposé de vérifier, au préalable, si la diamino-2,6 pyridine présente un comportement analogue à celui de l'amino-2 pyridine, lors de l'hydrogénation catalytique.

A cette fin, nous avons effectué l'hydrogénation de la diamino-2,6 pyridine, à la température et à la pression ordinaires, en présence de platino de ADAMS, en milieu alcoolique contenant une petite quantité d'acide chlorhydrique anhydre. Dans ces conditions, il est reconnu (46) (17a) que l'amino-2 pyridine fournit presque quantitativement le chlorhydrate de tétrahydro-2,3,4,5 amino-2 pyridine [XIX], en fixant deux molécules d'hydrogène. Or nous avons pu constater que l'hydrogénation de la diamino-2,6 pyridine suit un cours quelque peu différent, puisqu'elle ne livre pas le dérivé tétrahydrogéné attendu [XX], mais fournit un mélange de tétrahydro-2,3,4,5 amino-2 pyridine [XIX] et de chlorure d'ammonium :



Sans rendre caduque notre hypothèse de départ, ce résultat préliminaire simplifie notre tâche : l'hydrogénolyse d'un groupe amine primaire de la diamino-2,6 pyridine permet l'économie de la réaction de perhydrogénation par le borohydrure de potassium.

On peut en effet prévoir qu'il suffit de soumettre, dans les conditions indiquées ci-dessus, l'aminoalcool A ou B, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{OH}$ à une simple hydrogénation catalytique pour accéder, selon les éventualités A ou B, aux composés suivants, tous connus + (46) (17a) (17b).



L'expérience a confirmé que notre prévision était fondée. Après fixation des trois molécules d'hydrogène attendues, l'aminoalcool n'absorbe plus d'hydrogène. Dans le produit de la réaction, nous avons pu isoler et identifier quatre composés, figurant avec leurs fractions molaires approximatives dans le tableau ci-après :

(+) excepté le dérivé XXII, dont la synthèse univoque ne présente a priori aucune difficulté.

Produits d'hydrogénolyse de l'aminoolcool [A ou B, Y = CH ₂ OH]	Fraction molaire approximative	Modalité de l'hydrogénolyse
Chlorure d'ammonium	0,04	(1) hydrogénolyse du groupe amine primaire
Chlorhydrate de (tétrahydro- 2,3,4,5 pyridyl-2 amino)-3 propanol [XXI]	0,03	
Amino-3 propanol	0,3	(2) hydrogénolyse du substituant alcoylaminé
Chlorhydrate de tétrahydro- 2,3,4,5 amino-2 pyridine [XIX]	0,3	

La concordance assez satisfaisante des fractions molaires respectives de chlorure d'ammonium et du chlorhydrate [XXI] n'est pas compatible avec la présence, dans le mélange, du produit d'hydrogénolyse [XXII]. Cette observation conduit à rejeter la structure [B].

En revanche, la structure [A] se trouve établie de façon indiscutable, tant par la production du composé [XXI] qui prouve l'identité du squelette des aminoolcools [XVIII, n=2] et [IX, n=2] (formules p. 94), que par la production d'amino-3 propanol qui, recoupant la constatation précédente, démontre la présence de l'enchaînement $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$.

L'examen du bilan de l'hydrogénolyse fait apparaître une particularité intéressante : la prépondérance de la dégradation selon la modalité (2) : le départ du substituant alcoylaminé peut être considéré comme environ dix fois plus probable que le départ du groupe amine primaire. Il convient aussi de souligner que l'enchaînement amidinique est respecté, quel que soit le point de la rupture.

- - - - -

Les précédents résultats élucident complètement la structure de l'aminoolcool $[A, Y = CH_2OH]$ et, partant, celle des composés issus de l'aminoolcool $[XI]$. Ils démontrent l'exactitude des présomptions que nous avons présentées en faveur de la formule $[XI]$ dans le chapitre II.

En conclusion, il ressort de notre étude que l'alkylation de la diamino-2,6 pyridine par l'acrylate d'éthyle porte sur l'atome juxta-nucléaire de la base sans apparemment intéresser l'atome d'azote hétérocyclique. En ce sens, le présent travail confirme une fois de plus l'inertie chimique de la position 1 des diamino-2,6 pyridines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Essai d'amination du (pyridyl-2 amino)-3 propanol $[XVIII, n=2]$.

Dans un ballon à trois tubulures équipé avec un agitateur, un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium et un thermomètre, 45,6 g (0,3 mole) de (pyridyl-2 amino)-3 propanol $[XVIII, n=2]$ (17b) sont dissous dans 250 ml de diméthylaniline anhydre, récemment rectifiée. A cette solution, sont ajoutés par petites portions et en agitant 42 g ($\sim$ 0,97 mole) d'amidure de sodium à 90 %. Le mélange est porté à 190-200°, température à laquelle se produit un dégagement gazeux. Le chauffage vers 200° et l'agitation sont poursuivis pendant 7 h. Après élimination d'une partie de la diméthylaniline, le produit de la réaction est versé peu à peu, en agitant, dans 1 l d'eau glacée. Le mélange est extrait à plusieurs reprises avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés sur sulfate de sodium puis évaporés par chauffage au bain-marie sous pression réduite. L'huile résiduelle noire fournit par distillation sous 0,05 mm environ 36,5 g d'un composé qui se prend en masse par refroidissement. Ce produit a été identifié à l'aminoolcool de départ après cristallisation dans l'éther ($F = 43^\circ$, non déprimé par mélange avec l'aminoolcool pur $[XVIII, n=2]$). Nous n'avons pu caractériser d'autre composé défini dans le distillat.

Hydrogénation catalytique du chlorhydrate de diamino-2,6 pyridine.

A une solution de 10,91 g (0,075 mole) de chlorhydrate de diamino-2,6 pyridine dans 150 ml d'éthanol sont ajoutés 37,5 ml d'une solution

alcoolique d'acide chlorhydrique 2 N (0,075 mole de HCl), puis 1 g d'oxyde de platine préparé selon la méthode de ADAMS (47). Le mélange est agité en atmosphère d'hydrogène pendant 30 h. à la température et à la pression ordinaires, puis 5 h. en chauffant légèrement. L'absorption d'hydrogène, rapide au début, devient de plus en plus lente pour cesser vers 3.840 ml, déduction faite du volume d'hydrogène consommé par le catalyseur (volume théorique pour 3 moles d'hydrogène = 5.040 ml)(+).

La solution est filtrée et le catalyseur lavé plusieurs fois avec un peu d'éthanol, puis avec un peu d'eau. Le filtrat et les solutions alcooliques de lavage sont réunis et l'alcool est éliminé sous pression réduite. Le résidu est épuisé à cinq reprises, en triturant, avec du chloroforme chaud.

La fraction insoluble dans le chloroforme est dissoute dans la solution aqueuse obtenue lors du lavage du catalyseur. Celle-ci, évaporée à sec sous pression réduite, fournit environ 2,2 g (55 %) de chlorure d'ammonium.

La solution chloroformique, évaporée sous pression réduite au bain-marie, laisse 6,07 g (60 %) d'un solide cristallisé qui est purifié par cristallisation dans un mélange alcool-éther. Ce produit a été identifié par son point de fusion mélangé (155-156°) et son spectre d'absorption IR au chlorhydrate de tétrahydro-2,3,4,5 amino-2 pyridine [XIX] obtenu par hydrogénation catalytique du chlorhydrate d'amino-2 pyridine (17a).

Hydrogénation catalytique du chlorhydrate de 1'[(amino-6 pyridyl-2) amino]-3 propanol [IX, n=2].

A une solution de 5,05 g (0,0248 mole) de chlorhydrate de 1'aminopropanol [IX, n=2] dans 150 ml d'alcool environ sont ajoutés 17 ml d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique 1,44 N (0,025 mole de HCl) puis 1 g d'oxyde de platine préparé selon le procédé de ADAMS (47). Le mélange est hydrogéné pendant 30 h à la température et à la pression ordinaires, puis 5 h.

(+) Il y a lieu de penser que l'hydrogénation pourrait être menée à son terme (3 moles d'hydrogène) en utilisant une plus grande quantité de catalyseur ou en chauffant davantage.

en chauffant légèrement. Le volume d'hydrogène absorbé correspond presque à 3 moles (1400 ml, déduction faite de l'hydrogène consommé par le catalyseur; 3 moles = 1666 ml). La solution est filtrée et le catalyseur lavé plusieurs fois avec de l'alcool à 95°. Le filtrat et les solutions de lavage, réunis, sont évaporés à sec sous pression réduite. Le résidu est épuisé à cinq reprises, en triturant, avec du chloroforme chaud.

La solution chloroformique, évaporée sous pression réduite, laisse 1,19 g d'un solide cristallisé qui est purifié par cristallisation dans un mélange alcool-acétone. Sont ainsi obtenus 0,99 g ($\sim 30\%$) de chlorhydrate de tétrahydro-2,3,4,5 amino-2 pyridine [XIX], identifié comme précédemment par son point de fusion et son spectre IR.

La fraction insoluble dans le chloroforme est jointe aux eaux-mères de la précédente cristallisation. Le mélange, évaporé à sec, est épuisé par de l'acétonitrile chaud. La solution ainsi obtenue est fortement concentrée, puis refroidie au réfrigérateur. Le chlorhydrate de (tétrahydro-2,3,4,5 pyridyl-2 amino)-3 propanol [XXI] cristallise; poids = 0,158 g (Rdt $\sim 3\%$), $F = 97^\circ$, non déprimé par mélange avec un échantillon authentique du chlorhydrate de l'aminoalcool [XXI], obtenu par hydrogénation catalytique du chlorhydrate de (pyridyl-2 amino)-3 propanol (17b). Les spectres IR de ces deux chlorhydrates sont identiques.

Le résidu insoluble dans l'acétonitrile est repris par quelques ml d'éthanol froid. Le chlorure d'ammonium insoluble est essoré et lavé avec un peu d'éthanol glacé, Poids = 0,06 g (Rdt $\sim 4\%$).

Les solutions alcooliques, réunies, sont évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu, repris par de la lessive de soude, est extrait soigneusement avec du chloroforme. Les solutions chloroformiques, séchées sur sulfate de sodium, sont évaporées après filtration. L'huile résiduelle fournit par distillation 0,63 g d'un liquide incolore, $Eb_{15} = 93-94^\circ$, identifié par son spectre IR à l'amino-3 propanol. Rdt $\sim 30\%$.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

L'activité antituberculeuse des composés préparés au cours de ce travail a été examinée, à l'Institut Pasteur de Paris, par M. le Docteur N. RIST et ses Collaborateurs ; nous les prions ici d'accepter nos vifs remerciements.

Les déterminations de l'activité in vitro ont été effectuées en milieu liquide YOUNG au sérum de boeuf.

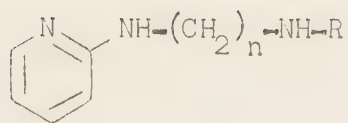
Le produit à examiner est dissous dans de l'éthylèneglycol puis réparti à diverses concentrations dans 5 ml du milieu de culture ; la concentration maximale éprouvée a été de 40 μ g par ml. Les tubes sontensemencés avec 0,01 mg de bacilles tuberculeux virulents, souche H₃₇Rv, pour 5 ml de milieu. Parallèlement à ces essais, des cultures-témoin permettent de comparer l'activité des produits essayés à celles de la streptomycine et de l'isoniazide.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux ci-après, où sont respectivement mentionnées — pour les dérivés de la N-pyridyl-2 éthylènediamine et de la N-pyridyl-2 propylènediamine-1,3 (tableau I), pour le (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide et les thioamides N-monosubstitués correspondants (tableau II-a) et pour les thioamides N,N'-disubstitués (tableau II-b) — les concentrations inhibitrices (+) au sixième, au douzième et au dix-huitième jour de culture.

Le tableau I montre que, parmi les diamines bisecondaires dérivées de la N-(pyridyl-2) éthylènediamine et de la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3, seuls les composés porteurs d'un substituant R = n décyle présentent

(+) La concentration inhibitrice est la concentration minimale empêchant l'apparition d'une culture visible à l'oeil nu après le nombre de jours indiqués.

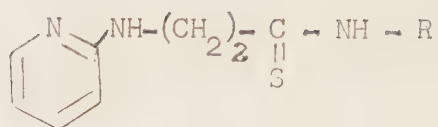
Tableau I



, 2 HX

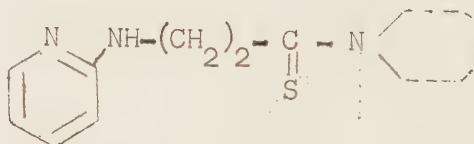
n	R	X	Concentrations inhibitrices (en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$)		
			au 6ème jour	au 12ème jour	au 18ème jour
2	CH_3	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$	> 40		
	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	Br^-	> 40		
	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$	> 40		
	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$	> 40		
	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$	essayé sous forme de base	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
3	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	HOOC-CH=CH-COO^-	> 40		
	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	HOOC-CH=CH-COO^-	> 40		
	C_6H_5	HOOC-CH=CH-COO^-	> 40		
	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$	HOOC-CH=CH-COO^-	<u>20</u>	<u>20</u>	<u>20</u>
Streptomycine			0,5	1	1
Isoniazide			0,05	0,1	0,1

TABLEAU II-a



R	Concentrations inhibitrices (en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$)		
	au 6ème jour	au 12ème jour	au 18ème jour
H	<u>20</u>	<u>40</u>	<u>40</u>
n-C ₄ H ₉	<u>10</u>		
-CH ₂ -C ₆ H ₅	> 40		
n-C ₁₀ H ₂₁	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>20</u>

TABLEAU II-b



- N --- Cyclohexyl	Concentrations inhibitrices (en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$)		
	au 6ème jour	au 12ème jour	au 18ème jour
- N --- Cyclohexyl	> 40		
- N --- Cyclohexyl	> 40		
- N --- Cyclohexyl-O	> 40		
Streptomycine	0,5	1	1
Isoniazide	0,05	0,1	0,1

une activité notable. Celle-ci apparaît sensiblement équivalente en série ($n=2$) et en série ($n=3$), les concentrations inhibitrices étant, au sixième jour, 10 $\mu\text{g/ml}$ pour la N-décyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine (PM = 277) et 20 $\mu\text{g/ml}$ pour le dimaléate de la N-décyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 (PM = 523). Rappelons qu'il n'en allait pas de même pour les dérivés R = H, le dichlorhydrate de la diamine primaire-secondeire s'étant avéré en série ($n=3$) beaucoup plus actif qu'en série ($n=2$). (Les concentrations inhibitrices respectives de ces chlorhydrates sont 30 $\mu\text{g/ml}$ et $>100 \mu\text{g/ml}$).

L'introduction du substituant décyle se traduit, dans les deux séries ($n=2$) et ($n=3$), par une augmentation sensible de l'activité tuberculostatique in vitro. On peut aisément s'en rendre compte en comparant les concentrations inhibitrices des amines bases : 10 $\mu\text{g/ml}$ pour les dérivés N-décylés, 20 $\mu\text{g/ml}$ pour la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 et plus de 70 $\mu\text{g/ml}$ pour la N-(pyridyl-2) éthylènediamine.

Dans la série des thioamides de l'acide (pyridyl-2 amino)-3 propionique (tableaux II-a et II-b), trois composés ont manifesté une activité intéressante : le thioamide non substitué (R = H) ainsi que ses dérivés N-butyl et N-décyl. Leurs concentrations inhibitrices sont du même ordre que celles des diamines bisecondaires précédentes - exception faite pour le thioamide non substitué, deux fois moins actif.

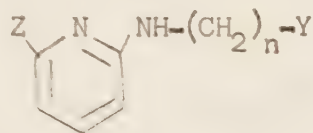
Contrairement à notre attente, les dérivés de la diamino-2,6 pyridine tels que la N-(amino-6 pyridyl-2) β -alanine, l'ainoester et l'ainoalcool correspondants se sont montrés dépourvus de propriétés tuberculostatiques in vitro.

Les résultats obtenus "in vitro" avec les N-décyl N'-(pyridyl-2) éthylène et propylène diamines, d'une part, avec les N-butyl et N-décyl-thioamides de l'acide (pyridyl-2 amino)-3 propionique, d'autre part, ont conduit à examiner l'activité "in vivo" de ces produits : administrés à la dose de 4 mg/jour - et pendant 21 jours -, au lendemain de l'inoculation, ces dérivés n'ont manifesté aucune activité curative sur la tuberculose expérimentale de la souris. A la dose de 8 mg/jour, les deux thioamides n'ont pas davantage modifié la mortalité des animaux.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons réalisé la synthèse de quelques nouveaux dérivés de l'amine-2 pyridine susceptibles d'exercer une action antibiotique sur le bacille tuberculeux.

Nos investigations ont porté sur trois séries de composés appartenant à un thème structural commun :



- (1) Diamines bissecondaires [I] ($\text{Y} = \text{CH}_2\text{NH-R}$, $\text{Z} = \text{H}$) dérivées de la N-(pyridyl-2) éthylenediamine ($n=1$) et de la N-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3 ($n=2$).
- (2) (Pyridyl-2 amine)-3 thiopropionamide [II] ($\text{Y} = \text{CSNH}_2$, $\text{Z} = \text{H}$, $n=2$) et dérivés ($\text{Y} = \text{CSNHR}$ et CSNR_2).
- (3) Ester de la N-(amine-6 pyridyl-2) β -alanine (III, $\text{Y} = \text{COOR}$, $\text{Z} = \text{NH}_2$, $n=2$) et dérivés (III, $\text{Y} = \text{COOR}$, CH_2OH , $\text{Z} = \text{NH-CO-R}$).

Pour préparer les diamines [I], nous avons eu recours à la réduction par l'hydruure de lithium aluminium des amides N-monosubstituées correspondants ; ces derniers composés ont été obtenus par aminolyse des esters du N-(pyridyl-2) glycoacelle et de la N-(pyridyl-2) β -alanine. Du point de vue réparaatif, la méthode de synthèse utilisée a donné entière satisfaction, tant par les rendements globaux que par la commodité de l'obtention des produits de départ. Elle ne constitue cependant pas la seule voie d'accès aux diamines [I]

puisque nous avons constaté que "l'alcoylation réductrice" d'amines pyridiniques primaires-secondaires comme la N-(pyridyl-2) éthylènediamine peut conduire au même résultat, avec un rendement élevé. Beaucoup plus rentable, en revanche, semble "l'amination réductrice" d'aminaldéhydes fragiles, tels que le (pyridyl-2) aminoacétaldéhyde.

Le (pyridyl-2 amino)-3 propionitrile, obtenu par déshydratation de l'amide correspondant, est facilement converti en thioamide [II] selon le mode opératoire de FAIRFULL - particularité qui le rapproche des nitriles aromatiques. Disposant du thioamide [II], nous l'avons opposé à quelques amines primaires aliphatiques et à quelques amines secondaires alicycliques ; ces applications de la "réaction de WALLACH" ont conduit sans difficulté aux thioamides N-substitués attendus.

Nous avons enfin complété l'étude des aminopyridines [I] et [II] par celle de diamino-2,6 pyridines [III] présentant le même squelette carboné. Nous avons montré que la condensation de la diamino-2,6 pyridine avec l'acrylate d'éthyle se produit exclusivement sur l'atome d'azote juxtanucléaire de la base ; cette dernière présente donc, vis-à-vis des esters acryliques, un comportement très différent de celui de l'amino-2 pyridine. L'aminoester [III, Y = COOR] issu de la précédente condensation a été transformé en un certain nombre de dérivés : aminoacide, aminoalcool, produits d'acylation. La structure de l'ensemble de ces corps a été vérifiée, indépendamment d'une étude spectrographique (IR, RMN) de l'aminoester [III, Y = COOR], par l'hydrogénolyse de l'aminoalcool [III, Y = CH₂OH] :

- - - - -

COMPOSES NOUVEAUX PREPARES AU COURS DE CE TRAVAIL

N-méthyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide	$C_8 H_{11} O N_3$
N-(amino-6 pyridyl-2) β -alanine	$C_8 H_{11} O_2 N_3$
(Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide	$C_8 H_{11} N_3 S$
(Pyridyl-2 amino)-3 propionamidoxime	$C_8 H_{12} O N_4$
Chlorhydrate de 1'[(amino-6 pyridyl-2)amino]-3 propanol	$C_8 H_{14} O N_3 Cl$
N-éthyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide	$C_9 H_{13} O N_3$
Dichlorhydrate de la N'-éthyl N'-(pyridyl-2) éthylène-diamine	$C_9 H_{17} N_3 Cl_2$
N-propyl (Pyridyl-2 amino)-2 acétamide	$C_{10} H_{15} O N_3$
[(Amino-6 pyridyl-2) amino]-3 propionate d'éthyle	$C_{10} H_{15} O_2 N_3$
[(Amino-6 pyridyl-2) amino]-3 diméthoxy-1,1 propane	$C_{10} H_{17} O_2 N_3$
Dibromhydrate de la N -propyl N'-(pyridyl-2) éthylène-diamine	$C_{10} H_{19} N_3 Br_2$
N-butyl (Pyridyl-2 amino)-2 acétamide	$C_{11} H_{17} O N_3$
N-propyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	$C_{11} H_{17} O N_3$
[(Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionyl]-1 pyrrolidine	$C_{12} H_{17} N_3 S$
[(Pyridyl-2 amino)-3 thi propionyl]-4 morpholine	$C_{12} H_{17} O N_3 S$
Chlorhydrate d'[(acétamido-6 pyridyl)-2 amino]-3 propionate d'éthyle	$C_{12} H_{18} O N_3 Cl$
N-butyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	$C_{12} H_{19} O N_3$
N-butyl (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide	$C_{12} H_{19} N_3 S$
(Pyridyl-2 amino)-2 acétanilide	$C_{13} H_{13} O N_3$
N'-phényl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine	$C_{13} H_{15} N_3$
[(Pyridyl-2 amino)-3 thiopropionyl]-1 pipéridine	$C_{13} H_{19} N_3 S$
(Pyridyl-2 amino)-3 propionanilide	$C_{14} H_{15} O N_3$

N-benzyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	$C_{15} H_{17} O N_3$
N-benzyl (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide	$C_{15} H_{17} N_3 S$
Bis- [(pyridyl-2 amino)-2 éthyl-1]-3,6 dihydro-1,2 tétrazine-1,2,4,5	$C_{16} H_{20} N_8$
Chlorhydrate de [(benzamido-6 pyridyl-2)amino]-3 propionate d'éthyle	$C_{17} H_{20} O_3 N_3 Cl$
N- [(carbéthoxy-2 éthylamino)-2 pyridyl-6] N'-phényl urée	$C_{17} H_{20} O_3 N_4$
N- [(diméthoxy-3,3 propylamino)-2 pyridyl-6] N'-phényl urée	$C_{17} H_{22} O_3 N_4$
N-décyl (pyridyl-2 amino)-2 acétamide	$C_{17} H_{29} O N_3$
N -décyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine	$C_{17} H_{31} N_3$
N-décyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	$C_{18} H_{31} O N_3$
N-décyl (pyridyl-2 amino)-3 thiopropionamide	$C_{18} H_{31} N_3 S$
Dimaléate de la N'-propyl N'-(pyridyl-2) propylène diamine-1,3	$C_{19} H_{27} O_8 N_3$
Dimaléate de la N-butyl N'-(pyridyl-2) propylène diamine-1,3	$C_{20} H_{29} O_8 N_3$
Dimaléate de la N'-phényl N'-(pyridyl-2) propylène diamine-1,3	$C_{22} H_{25} O_8 N_3$
Di p-toluènesulfonate de la N'-méthyl N'-(pyridyl-2) éthylènediamine	$C_{22} H_{29} O_6 N_3 S_2$
Dimaléate du N-décyl (pyridyl-2 amino)-3 propionamide	$C_{22} H_{35} O_5 N_3$
Dimaléate de la N -benzyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine -1,3	$C_{23} H_{27} O_8 N_3$
Di p-toluènesulfonate de la N -(butyl) N'-(pyridyl-2) éthylènediamine	$C_{25} H_{35} O_6 S_2 N_3$
Dimaléate de la N'-décyl N'-(pyridyl-2) propylènediamine-1,3	$C_{26} H_{41} O_8 N_3$
Di p-toluènesulfonate de la N -benzyl N'-(pyridyl-2) éthylène diamine	$C_{28} H_{33} O_6 N_3 S_2$

BIBLIOGRAPHIE

- (1) S. KAKIMOTO, J. SEYDEL et E. WEMPE, *Arzneimittel Forschg.*, 1962, 12, 127.
- (2) T. TUPIN, Thèse de Doctorat, Faculté de Pharmacie, Paris, 1956.
- (3) C.F. HUTTRER, C. DJERASSI, W.L. BEEARS, R.L. MAYER et C.R. SCHOLZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1946, 68, 1999.
- (4) A.E. TCHITCHIRASIN, R.A. KONOWALOWA et A.A. KONOWALOWA, *Ber.*, 1921, 54, 814.
- (5) F.C. WHITMORE, H.S. MOSHER, D.P. GOLDSMITH et A.W. RYTINA, *J. amer. chem. Soc.*, 1945, 67, 393.
- (6) T. VAJDA et K. KOVACS, *Rec., Trav. chim. Pays-Bas*, 1961, 80, 47.
K. KOVACS et T. VAJDA, *Acta Pharm. hungar.*, 1961, 31, Suppl. 72-4 ;
Chem. Abstr. 1962, 56, 5922 f.
- (7) A.E. TCHITCHIRASIN et C. SEIDE, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1914, 46, 1216 ; *Chem. Abstr.*, 1915, 9, 1901.
- (8) K. ABE, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1955, 75, 153.
- (9) O. BREMER, *Ann. Chem.*, 1936, 521, 286.
- (10) P. REYNAUD, T. TUPIN et R. DELABY, *Bull. Soc. chim.*, 1957, 718.
- (11) T. TUPIN, P. REYNAUD et R. DELABY, *Bull. Soc. chim.*, 1957, 721.
- (12) N.W. BRISTOW, P.T. CHARLTON, D.A. PEAK et W.F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1954, 616.
- (13) E.B. KNOTT, *J. chem. Soc.*, 1956, 1360.
- (14) E.B. KNOTT, *J. chem. Soc.*, 1956, 1644.
- (15) G.R. LAPPIN, *J. org. Chem.*, 1958, 23, 1358.
- (16) W.S. EMERSON, *Organic reactions*, Wiley, New York, 1948, T. 4, p. 174.
- (17a) R.C. MOREAU, P. REYNAUD, J. MANDEREAU, résultats non publiés.
- (17b) R.C. MOREAU, P. REYNAUD, J. MANDEREAU, N.T. KUONG, résultats non publiés.

- (18) L. MEYER, Ber., 1889, 22, 24.
- (19) C.K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, New-York, 1953, p. 783.
- (20) Organic syntheses, 1945, 25, 7.
- (21) E.S. STERN, Chem. and Ind., 1956, 277.
- (22) M.F. BODROUX, Bull. Soc. Chim., 1905, 33, 831 ; C.R. Acad. Sci, 1904, 138, 1427 et 1906, 142, 401.
D.V.N. HARDY, J. chem. Soc., 1936, 398.
- (23) H.L. BASSET et C.R. THOMAS, J. chem. Soc., 1954, 1188.
- (24) A.E. TCHITCHIBABIN, Ber., 1924, 57, 2092.
- (25) P. CHABRIER et S.H. RENARD, Bull. Soc. chim., 1949, (5) 16 D, 272.
- (26) R.N. HURD et G. DELAMATER, Chem. Rev., 1961, 45.
- (27) E.E. REID, Organic Chemistry of bivalent sulfur, Chemical Publishing Co, New York, 1962, T 4, p. 45.
- (28) E. KLINGSBERG et D. PAPA, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 4988.
- (29) A.E.S. FAIRFULL, J.L. LOWE et D.A. PEAK, J. chem. Soc., 1952, 742.
- (30) K. KINDLER, Ann. Chem., 1923, 431, 187.
- (31) E. PROFFT et W. STEINKE, Ber., 1961, 94, 2267.
- (32) X. LUSINCHI, Thèse de Doctorat, Faculté de Pharmacie, Paris (1957).
- (33) W.E. HANFORD, U.S.P. 2.201.170, 15-9-1938 ; Chem. Zbl. 1940,2220.
- (34) W.E. HANFORD, U.S.P. 2.201.171, 15-9-1938 ; Chem. Zbl., 194C, 2243.
- (35) O. WALLACH, Ann. Chem., 1891, 262, 360.
- (36) M.J. SCHLATTER, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 2722.
- (37) F. ELOY et R. LENAERS, Chem. Rev., 1962, 62, 157.
- (38) A. JUNGHANH, Ber., 1898, 31, 312.
- (39a) F. TIEMANN, Ber., 1884, 17, 126.
- (39b) F. TIEMANN et K. KRUGER, Ber., 1884, 17, 1685.

- (40) R. PINEAU, J. Recherches du C.N.R.S., Laboratoire Bellevue, Paris, 1951, p. 292.
- (41) R. ADAMS et I. J. PACHTER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5491.
- (42) P. F. BUTSKUS, G. I. DENIS et N. V. RAGUOTENE, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1963, 33, 1210.
- (43) R. PAUL et N. JOSEPH, Bull. Soc. chim., 1952, 550.
- (44) L. SCHMID et R. GRÜNDIG, Monatsh. Chem., 1953, 84, 491.
- (45) W. L. MOSBY, Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms, Interscience Publishers, New York, 1961, T 2, pp. 1144-1145.
- (46) T. B. GRAVE, J. amer. chem. Soc., 1924, 46, 1460.
- (47) R. ADAMS, V. VOORHEES et R. L. SHRINER, Organic Syntheses, Collective volume I, 463.

- = - = -

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
Chapitre I Classification des principales substances tuberculostatiques	4
Chapitre II Objet du présent travail	17
PREMIERE PARTIE : <u>DIAMINES BISECONDAIRES DERIVEES DE LA N-(PYRIDYL</u>	
<u>-2) ETHYLENEDIAMINE ET DE LA N-(PYRIDYL-2) PRO-</u>	
<u>PYLENE-DIAMINE-1,3.</u>	
	21
Chapitre I Rappel des travaux antérieurs et choix d'une méthode de synthèse	21
Chapitre II Préparation des matières premières	35
Chapitre III Réactions d'alcoylation (ou d'amination) réductrice	40
Chapitre IV Amides monosubstitués de la N-(pyridyl-2) glycine et de la N-(pyridyl-2) β -alanine	46
Chapitre V Réduction des amides monosubstitués	55
DEUXIEME PARTIE : <u>(PYRIDYL-2 AMINO)-3 THIOPROPIONAMIDE ET DERIVES</u>	
	60
Chapitre I Préparation du (pyridyl-2 amino)-3 thio- propionamide	62
Chapitre II Thioamides N-substitués dérivés du (pyridyl -2 amino)-3 thiopropionamide	67
TROISIEME PARTIE : <u>(N-(AMINO-6 PYRIDYL-2) β -ALANINE ET COMPOSES</u>	
<u>APPARENTES</u>	
	74
Chapitre I Préparation et propriétés de l'acétal di- méthylique de 1'[(amino-6 pyridyl-2) amino] -3 propanal	76

Chapitre II	Condensation de la diamino-2,6 pyridine avec l'acrylate d'éthyle. Propriétés de l'ainoester obtenu	82
Chapitre III	Démonstration chimique de la structure de 1' [(aino-6 pyridyl-2) aino]-3 propanol	93
ESSAIS PHARMACOLOGIQUES		101
CONCLUSION		105
LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX		107
BIBLIOGRAPHIE		109

- - - - -

